FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1919 — THÈSE — N°

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

**Valentin SCHEIKEVITCH**
Interne des Hôpitaux de Paris.

## ETUDE DE LA

# DESTRUCTION DES GLOBULES ROUGES

## DANS L'ORGANISME

Travail du Laboratoire d'Histologie de M. le Professeur PRENANT à la Faculté de Médecine de Paris.

*Président :* M. PRENANT, *Professeur.*

PARIS
LE FRANÇOIS, LIBRAIRE
9 ET 10, RUE CASIMIR-DELAVIGNE
1919

# *Faculté de Médecine de Paris*

LE DOYEN : M. ROGER — ASSESSEURM. POUCHET

| PROFESSEURS | MM. |
|---|---|
| Anatomie | NICOLAS |
| Médecine opératoire | PIERRE DUVAL |
| Physiologie | CH. RICHET |
| Physique médicale | WEISS |
| Chimie organique et Chimie générale | DESGREZ |
| Parasitologie et Histoire naturelle médicale | BRUMPT |
| Pathologie et Thérapeutique générales | N. |
| Bactériologie | BEZANCON |
| Pathologie interne | VAQUEZ |
| Pathologie chirurgicale | GOSSET |
| Anatomie pathologique | LETULLE |
| Histologie | PRENANT |
| Médico-Chirurgicale | CUNEO |
| Pharmacologie et matière médicale | POUCHET |
| Thérapeutique | CARNOT |
| Hygiène | BERNARD |
| Médecine légale | BALTHAZARD |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | MÉNETRIER |
| Pathologie expérimentale et comparée | ROGER |
| Clinique médicale | WIDAL, GILBERT, CHAUFFARD, ACHARD |
| Maladies des enfants | HUTINEL |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale | DUPRÉ |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | JEANSELME |
| Clinique des maladies du système nerveux | PIERRE MARIE |
| Clinique chirurgicale | PIERRE DELBET, QUENU, LEJARS, HARTMANN |
| Clinique ophtalmologique | DE LAPERSONNE |
| Clinique des maladies des voies urinaires | LEGUEU |
| Clinique d'accouchements | BAR, COUVELAIRE, RIBEMONT-DESSAIGNES |
| Clinique gynécologique | J. L. FAURE |
| Clinique chirurgicale infantile | AUGUSTE BROCA |
| Clinique thérapeutique | ALBERT ROBIN |
| Hygiène et clinique de la 1re enfance | MARFAN. |
| Clinique des maladies contagieuses | TEISSIER |

**Agrégés en exercice**

MM.

| | | | |
|---|---|---|---|
| ALGLAVE | JEANNIN | LOEPER | ROUSSY |
| BRANCA | JOUSSET (A.) | MOCQUOT | ROUVIERE |
| CAMUS | LABBE (HENRI) | MULON | SCHWARTZ (A |
| CASTAIGNE | LAIGNEL-LAVASTINE | NICLOUX | SICART |
| CHAMPY | LANGLOIS | NOBECOURT | TANON |
| CHEVASSU | LECENE | OKINCZYC | TERRIEN |
| DESMAREST | LEMIERRE | OMBREDANNE | TIFFENEAU |
| GOUGEROT | LENORMANT | RATHERY | VILLARET |
| GREGOIRE | LEQUEUX | RETTERER | ZIMMERN |
| GUENIOT | LEREBOULLET | RIBIERRE | |
| GUILLAIN | LERI | RICHAUD | |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

# SUJETS DE PUBLICATIONS ANTÉRIEURES

## 1° DERMATOLOGIE ET SYPHILIGRAPHIE

**Etude sur un nouveau procédé d'injection du Néo-Salvarsan en solutions concentrées. Technique et réactions.** En collaboration avec le Docteur P. RAVAUT, médecin de l'hôpital Broca. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, Avril 1913.

---

**Erythrodermie avec hypertrophie ganglionnaire. Lymphodermie cutanée.** En collaboration avec le Docteur FERNET, assistant du Docteur BROCQ. *Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 13 Mars 1919.

---

**Sur un cas d'érythrodermie ichtyosiforme non congénitale.** En collaboration avec le Docteur Fernet. *Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 10 Avril 1919.

---

**Sur un cas insolite de psorospermose folliculaire végétante.** En collaboration avec le Docteur FERNET. *Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 12 Juin 1919.

---

**Lichen planus et accuminatus.** En collaboration avec le Docteur FERNET. *Soc. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 12 Juin 1919.

---

## 2° HISTOLOGIE ET ANATOMIE PATHOLOGIQUE

**Examens histologiques des réactions ostéopériostiques dans les 24 premières heures des fractures ouvertes.** En collaboration avec le Docteur HEITZ-BOYER, chirurgien des hôpitaux. *Société de Chirurgie*, 1917.

---

**Du processus de régénération osseuse chez l'adulte.** En collaboration avec le Docteur HEITZ-BOYER. Académie des Sciences. Séance du 15 Octobre 1917.

---

**Du processus ostéo-génétique de réparation, après les fracas osseux de guerre.** En collaboration avec le Docteur HEITZ-BOYER. *Société de Biologie*, 23 Février 1918.

46

À LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE VICTOR

*Tué le 15 Septembre 1914 sur le plateau de Tracy-le-Val, en conduisant au combat la 3e Compagnie du 103e Régiment d'Infanterie.*

A M. le Docteur PRENANT

Professeur d'Histologie à la Faculté de Médecine de Paris·

*Qui a bien voulu m'accueillir dans son laboratoire, qui inlassablement m'a guidé et conseillé et qui me fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.*

A M. le Docteur BROCQ

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,

*De l'enseignement duquel je me souviendrai toujours pour interpréter exactement les moindres symptômes morbides.*

*Hommage de mon respectueux attachement.*

A MES MAITRES DANS LES HÔPITAUX.

**Stage.**

M. le Professeur DIEULAFOY (in memoriam).

**Externat.**

MM. le Docteur ARROU.
le Professeur agrégé MARCEL LABBÉ.

**Internat provisoire.**

MM. le Docteur REYNIER (in memoriam).
le Professeur agrégé LENORMANT.
le Docteur RAVAUT.

**Internat.**

MM. le Docteur BROCQ.
le Docteur RIST.
le Professeur LÉON BERNARD.
le Professeur agrégé MARCEL LABBÉ.
le Docteur RAVAUT.

A M. le Professeur agrégé MULON.

A MM. les Docteurs ALGLAVE, CHIFOLIAU, FREDET, HEITZ-BOYER, PAGNIEZ.

A MM. les Docteurs DEBRÉ, FERNET, S.-I. DE JONG, LE MÉE, CLÉMENT SIMON.

# INTRODUCTION

Chez l'homme et les mammifères, certaines cellules ont une vie d'une durée égale à celle de l'individu dont elles dépendent; leur destruction est quelquefois suivie de phénomènes de suppléance, jamais de processus de régénération.

Cependant d'autres éléments peuvent, dans des cas bien déterminés, être remplacés par des éléments semblables néoformés. Enfin, dans l'intimité de quelques organes et de certains tissus, s'accomplit normalement un renouvellement incessant des éléments cellulaires qui les composent. Chacune des parties constituantes se différencie, évolue et meurt individuellement.

La vie de ces organes ou de ces tissus est la manifestation de la vie des générations cellulaires qui les forment.

Les cellules qui meurent de la sorte peuvent être simplement rejetées dans le milieu extérieur. Il en est ainsi de l'exfoliation ininterrompue de l'épiderme, de la desquamation de nombreuses muqueuses, de la sécrétion d'une notable quantité de glandes.

Dans d'autres conditions, la substance qui formait l'élément mort est en partie reprise par l'individu auquel

elle appartenait; c'est ce qui arrive au cours de la destruction des globules rouges dans l'organisme.

C'est une contribution à l'étude de la destruction des globules rouges que nous apportons dans ce travail.

Nous exposons d'abord sommairement nos connaissances sur les globules rouges des mammifères à l'état normal. Nous envisageons successivement leur forme et leurs dimensions, leur structure et leur constitution enfin leurs réactions colorantes, nous étendant un peu plus sur la signification de la polychromatophilie et de la basophilie.

Ensuite nous exposons les résultats de notre étude sur la destruction intraorganique des hématies.

Passant d'abord rapidement en revue quelques faits de destruction extra-cellulaire des hématies, nous abordons ensuite la question de la destruction intra-cellulaire des globules rouges, qui a fait plus spécialement l'objet de nos recherches.

Nous avons étudié ce phénomène tant à l'intérieur de cellules quelconques que dans les cellules spécialisées pour cette fonction. Nous avons ainsi été amené à rechercher l'origine, la nature, la structure, les rapports des érythrophages.

Dans ces cellules, nous avons suivi la destruction des hématies phagocytées. Cette étude a été faite au moyen de préparations vitales ou sur des pièces fixées. Elle nous a amené à déterminer les conditions de la colorabilité des éléments cellulaires par les colorants vitaux et par les colorants léthaux.

Nous avons pu observer des modifications dans la

taille, dans la forme, la colorabilité et les réactions histochimiques des hématies incluses dans les macrophages.

Nous nous sommes demandé si la phagocytose des hématies dépendait uniquement de l'activité plus ou moins grande des phagocytes, ou bien si l'état préalable des hématies qui vont être phagocytées n'a pas aussi une influence sur ce phénomène. Nous avons pu constater que la phagocytose s'exerçait surtout sur les hématies de vitalité amoindrie. Etendant cette conception à la destruction des globules rouges dans tous les systèmes de l'économie, nous avons signalé l'exagération de cette fonction dans les cas où existe une diminution de la vitalité des hématies.

Nous avons étayé notre travail sur le résultat de l'examen de quelques pièces opératoires, d'examens de sang faits après les colorations les plus variées et surtout sur l'étude de pièces expérimentales. Ces pièces ont été obtenues par l'injection dans le tissu cellulaire sous-cutané du rat blanc, de sang, soit de cet animal, soit d'animaux d'autres espèces.

Nous avons examiné les hématomes ainsi produits à intervalles déterminés, contrôlant toujours les résultats obtenus sur les pièces fixées par l'examen de préparations fraîches colorées vitalement.

Pour fixer les tissus, nous nous sommes servi surtout du liquide de Zenker dilué de un tiers de formol à 40 p. 100 et nous colorions nos coupes de préférence avec l'éosine et le bleu de toluidine.

Mais aussi souvent que cela a été nécessaire nous

avons contrôlé les résultats fournis par les réactifs au moyen d'autres fixateurs et d'autres colorants.

Nous avons pratiqué systématiquement la recherche du fer libre sur nos coupes, au moyen du ferrocyanure de potassium après l'action de l'alcool sulfurique faible, à chaud.

1

# ÉTUDE SOMMAIRE DES GLOBULES ROUGES NORMAUX DES MAMMIFÈRES

## I. — FORME DES GLOBULES ROUGES.

Sur les préparations ordinaires, les hématies apparaissent sous la forme de disques biconcaves, et c'est ainsi qu'on les décrit dans la plupart des Traités classiques.

Mais si l'on procède avec soin, en fixant le sang par l'acide osmique, le liquide de Zenker ou le sublimé, l'aspect des globules rouges, même examinés directement sur lame, est différent. Sur les coupes de tissus, les globules rouges, bien fixés, sont rarement biconcaves. Enfin, dans le sang circulant, ce n'est pas non plus sous la forme de disques qu'apparaissent la plupart des hématies.

En 1899, *Deckuysen*, sur des préparations osmiquées,

a le premier montré que les globules rouges avaient une forme de cloche.

En 1902, *Weidenreich* reprenant les expériences de Deckuysen et de *E. Schwalbe* ont pu constater que la forme biconcave ne correspond probablement pas à la forme réelle des hématies.

*Fuchs, Lewis* admettent aussi que les hématies sont en forme de cloche.

*Langeron* trouve que les globules rouges en demi-lune sont des éléments fréquents du sang des mammifères; ce ne sont pas des produits artificiels, mais ils dérivent, d'après l'auteur, d'érythrocytes géants produits par vacuolisation.

Au contraire, *Renaut*, *Albrecht*, *Jolly*, *Marcel Labbé et Besançon* s'en tiennent à la conception classique des globules biconcaves.

*Löhner* (1911), partisan de la forme biconcave, attribue à l'acide osmique, qu'il considère comme un mauvais fixateur, la production de la forme en cloche.

*Retterer* pense que les hématies sont sphériques avec une cupule colorée et une incolore.

*Schilling Torgau* dit que l'érythrocyte est ovale, aplati d'un côté, bombé de l'autre.

La plus grande masse est formée par la partie hémoglobique en forme de ventouse, c'est l'ancien érythrocyte qu'enveloppe une couche lipoïde. Dans la concavité est le corps vitré. A côté du corps vitré se trouve le centre, consistant en un granule central.

*Explication de l'agglutination et de l'empilement des hématies.*

*E. Schwalbe*, qui, nous l'avons vu, admet que les hématies sont en forme de cloche, pense que la **réunion** de ces éléments est provoquée par une agglutination modérée. Il n'admet pas l'hypothèse de *Heidenhain* pour lequel ce phénomène est dû à la rétraction de l'enveloppe, qui attire les hématies l'une contre l'autre.

**L'empilement** des globules rouges serait dû, pour *E. Schwalbe*, à une sorte d'emboîtement des globules qui se superposeraient à la manière d'assiettes creuses.

En faveur de l'explication que *E. Schwalbe* donne de l'empilement, signalons que lorsqu'on gonfle les hématies au moyen d'un liquide hypotonique, ce phénomène n'a plus lieu, les globules étant devenus sphériques.

Pour *Welcker*, qui admet que les hématies sont des disques, **l'empilement** tiendrait à la propriété physique qu'ont tous les corps plats en suspension dans un liquide de tendre à se mettre en rapport par leur plus grande surface. *Dogiel* avait expliqué ce phénomène, sans faire intervenir, comme les auteurs précédents, la forme des globules, par la présence de la fibrine dans le plasma. Mais l'empilement se manifeste également dans une goutte de sang défibriné.

Quand on essaye de séparer des globules empilés, on voit que ces éléments s'étirent tout en restant adhérents par un filament, qui ne se rompt que quand l'écart devient trop considérable. D'après *Wéber et Suchard*, ce filament serait constitué par la substances même des globules.

Pratiquement, on peut conclure que sur les frottis fixés par les méthodes courantes les hématies apparaissent comme des disques biconcaves, mais que souvent

sur les coupes qui apparaissent longitudinalement des piles de globules rouges, ceux-ci prennent l'aspect d'accents circonflexes emboîtés les unes dans les autres.

### Causes des déformations globulaires.

*Weidenreich* a observé que la forme en cloche des hématies ne se modifie pas, tant que la concentration du sérum artificiel dans lequel on les met en suspension se maintient aux environs de 6 à 6 1/2 pour 1.000.

Cependant la détermination du point de congélation du plasma sanguin, faite par *Hamburger*, *Heber*, *Deckuysen*, montre que ce plasma a une concentration de 8 à 9 p. 1000.

On peut supposer alors que le plasma sanguin possède une propriété qui dépend peut-être des matières albuminoïdes qu'il renferme et dont la présence empêche la déformation des hématies.

Si l'on tarde à fixer une préparation de sang, ou si l'on observe des globules en suspension dans du plasma, on les voit devenir discoïdes, puis épineux par évaporation et concentration de la solution du plasma.

### *Lésions des globules rouges dans les liquides hyper et hypotoniques.*

Lorsqu'on fait une suspension de globules rouges dans un liquide hypertonique, les globules deviennent d'abord biconcaves, puis épineux. *Malassez* les a vus devenir plus petits, se ratatiner en une sphère inégale;

la zone périphérique ou la membrane se plisse. Pour *Heintz* et *Weidenreich*, la membrane globulaire n'est pas endommagée, parce que, si l'on place ces globules ratatinés dans une solution moins concentrée, ils redeviennent sphériques.

Lorsqu'on met des globules dans une solution hypotonique ils deviennent globuleux; on a expliqué cette transformation en invoquant leur gonflement, mais *Rollet* et ensuite *Von Ebner* ont fait remarquer que ces sphères avaient en général un diamètre et un volume inférieur aux disques primitifs.

*Kæppe* a centrifugé dans l'hématocrite des globules avant et après leur tranformation globuleuse, et il a trouvé que la forme des hématies pouvait changer, sans que le volume de la masse ne varie, et inversement, que le volume de la masse pouvait changer sans entraîner une variation de la forme des globules rouges. *Kæppe* conclut de ses mesures qu'il convient de faire intervenir l'élasticité de la membrane globulaire.

Si l'on diminue à l'extrême la concentration en sels du liquide contenant les globules, ceux-ci éclatent, et il ne reste que leurs fantômes, qui, fixés par l'acide osmique, se montrent sous la forme de disques minces à bords épaissis.

Tous ces phénomènes osmotiques ne sont possibles qu'avec des substances qui ne traversent pas la membrane globulaire. Les substances qui traversent la membrane comme l'urée ou les sels biliaires, qui dissolvent la substance lécithique et lipoïde du globule, détruisent les hématies. Au cours des phénomènes de

digestion intra-protoplasmique des globules rouges que l'on observe à l'intérieur des macrophages, on voit dans les premières heures la rétraction du protoplasma globulaire à l'intérieur de sa membrane ou de la zone périphérique du globule, puis la disparition de cette membrane. Ce n'est qu'après que ce phénomène s'est produit que l'on peut observer soit la fragmentation de la substance globulaire dans le corps de la cellule phagocytaire, soit la confluence en boules, plus grosses des boules petites et moyennes résultant de la destruction des globules rouges phagocytés.

### *Résistance globulaire.*

La résistance globulaire s'exprime par la conservation de l'intégrité des globules mis dans des solutions plus ou moins fortement hypotoniques.

Lorsque cette résistance est dépassée, il y a issue de l'hémoglobine du globule et hémolyse.

*Kölliker* avait, dès 1854, observé que certains globules sont plus résistants que d'autres.

*Hamburger* (1902) a longuement étudié les phénomènes présentés par les hématies dans les solutions salines plus ou moins concentrées.

Nous avons vu que les substances qui traversent la membrane, détruisent le globule rouge. Il est probable qu'à l'intérieur des tissus, la destruction des hématies est due non pas à des phénomènes osmotiques mais à des phénomènes analogues à une solubilisation et à une digestion.

Nous avons essayé, au cours de nos expériences, d'activer cette destruction en préparant, par des injections répétées d'une espèce globulaire donnée, des animaux auxquels nous injections ensuite cette même espèce de globules.

Nous avons constaté la formation dans le sérum de ces animaux d'hémolysines dont l'action était nette in vitro ; mais l'activation de la destruction des globules injectés était beaucoup plus difficile à saisir dans les tissus de l'animal.

A côté des causes extrinsèques situées hors des globules, qui sont susceptibles d'amener une altération de la forme et de la destruction de ceux-ci, il y a des causes intrinsèques, inhérentes aux globules qui sont de résistance plus ou moins grande. Il existe des globules anormaux dont la résistance est soit augmentée, soit diminuée vis-à-vis de l'action des solutions salines hypo ou hypertoniques.

## II. — DIMENSIONS DES GLOBULES ROUGES

Si l'on considère les globules rouges humains comme des disques biconcaves, on leur trouve un diamètre de 7 $\mu$ environ et une épaisseur de 2 $\mu$. (Pour plus de détails, consulter les travaux de *Malassez* qui a fait des recherches très précises sur ce sujet).

Les auteurs qui ont décrit les hématies sous leur forme de cloche, discutent pour savoir la dimension de la ligne qui représente leur plus grande épaisseur. On n'est pas très éloigné de la vérité en disant qu'elles ont environ 4 $\mu$ d'épaisseur en leur centre.

Il y a toute une série d'observations constatant la variabilité de la taille des globules rouges.

Ainsi *Beale* a vu que chez un animal donné, certains globules sont 5 ou 6 fois plus petits que les autres.

*Max Schultze* trouve dans son propre sang des globules de deux formes et de deux tailles : les uns globuleux, petits et rares, les autres en forme de disques d'un diamètre sensiblement supérieur.

*Elsberg*, avec de nombreux auteurs, conclut en disant que la grosseur des globules rouges chez un être donné est des plus variables.

*Berchon et Perrier* ont montré que le sang des fœtus contient des globules plus petits que ceux de l'adulte.

*Hayem* confirme ce fait.

*Jolly* signale que le diamètre de certains globules rouges est augmenté au cours du choléra, de la leucémie, de l'intoxication saturnine, de l'anémie pernicieuse. Dans le sang de certains anémiques, on trouve, dit *Jolly*, des globules rouges, petits, sphériques, réfringents; on rencontre quelques globules présentant cet aspect dans le sang normal, mais en très petit nombre. On ne sait pas, dit cet auteur, si cette altération est déjà produite en partie dans les vaisseaux, ou si elle survient par suite d'une altérabilité plus grande de ces globules.

Nous rapprochons cette observation de *Jolly*, des faits que nous avons observés en examinant des globules colorés par la méthode de Poggi, qui sera exposée plus loin.

## III. STRUCTURE DES GLOBULES ROUGES

Deux conceptions principales sont en présence pour expliquer la structure du globule rouge : pour les uns, les globules rouges sont constitués par une substance contenue dans une membrane ; pour d'autres, ils sont formés d'un stroma imbibé d'une substance plus fluide, la portion externe du stroma se différenciant pour donner l'apparence d'une membrane globulaire.

Dès 1773, *Hewsen* a posé la question de l'existence de la membrane périglobulaire. En 1839, *Schwann* avança la nature vésiculaire du globule rouge qu'il rangea dans son type général de cellule avec une membrane, un contenu liquide et un noyau.

*Hansen*, *Hunefeld* (1840), *Knœttinger* (1865) ont vu des tractus radiés reliant la membrane à un contenu globulaire rétracté à son intérieur.

*Rindfleich* fait éclater des globules et trouve en dehors des débris de l'enveloppe une masse sphérique qu'il considère comme le protoplasma globulaire.

*Ranvier* admet l'existence autour du globule rouge, sinon d'une membrane, tout au moins d'une couche corticale différenciée.

*Renaut* croit qu'il existe autour du stroma des globules rouges des mammifères un épaississement régulier consistant en une densification de ce stroma. C'est, dit cet auteur, cette différenciation qui limite l'élément et qui détermine sa forme.

*Schmidt* a vu aussi une couche superficielle distincte, moins par sa nature chimique que par sa densité et pouvant sur les globules contractés se détacher de la masse centrale.

*Scherer* trouve autour des globules rouges une couche corticale ayant un double contour et qui paraît souvent comme percée de petits pores; par sa face interne, elle donne naissance à des filaments radiés qui peuvent se rattacher au corps interne. Cet aspect correspond à ce qu'ont vu *Hansen*, *Hunefeld* et *Knœttinger*.

*Béchamp*, *Weidenreich*, *Auerbach* (1890), *Lawdoski* (1893), *Nosthaft* (1898) admettent l'existence d'une membrane globulaire.

*Cesaris Demel* (1901) a réussi à colorer cette membrane à double contour. A l'intérieur de la membrane qui limite extérieurement l'hématie, la substance globulaire se trouverait à l'état liquide (comme le disait déjà Schwann en 1839).

Pour appuyer cette hypothèse, on a signalé le fait que l'hémoglobine peut cristalliser dans l'intérieur du globule rouge, on a rappelé l'existence des mouvements des parasites endo-globulaires et des grains microscopiques, et ultramicroscopiques contenus dans la substance globulaire.

*Griesbach* (1892) a même signalé, dans les globules

rouges des têtards, des mouvements très actifs de corps granuleux, extrêmement réfringents. Ces corps sont peut-être d'ailleurs des parasites endo-globulaires.

Contre l'hypothèse de la membrane, nous devons signaler l'avis d'autres auteurs, tels que :

*Beale* (1864), *Max Schultze*, *Preyer* (1864), *Rollet* (1865), *Bœsttcher* (1866), *Klebs* (1867), qui provoquent la formation de sphérules et d'autres corps de forme déterminée aux dépens de globules rouges détruits par le chauffage, la compression, la décharge d'une bouteille de Leyde, le chloroforme; ces auteurs pensent que de tels phénomènes sont inconciliables avec l'idée d'une membrane.

C'est alors qu'en 1867, *Brücke* a imaginé sa théorie de **l'oïkoïde** et du **zooïde** qui devait tout expliquer sans l'intervention d'une membrane.

L'oïkoïde serait une substance poreuse qui représenterait la charpente de l'hématie, dans les mailles de laquelle se trouverait une matière plus fluide le zooïde.

*Ph. Knoll* étudiant comparativement les érythrocytes des invertébrés et des vertébrés, trouve que chez ces derniers les érythrocytes colorés par l'hémoglobine ont un pouvoir de contraction qui ne se retrouve que chez les formes embryonnaires des globules des vertébrés à température variable ainsi que chez le protée adulte.

Ces phénomènes de contraction du corps cellulaire hémoglobique autoriseraient la distinction dans ces globules de l'oïkoïde et du zooïde de *Brücke*.

En 1871, *Rollet* a fondé la **théorie du stroma** qui ressemble beaucoup à celle de *Brücke*.

Le stroma constituerait également une charpente noyée dans une substance plus fluide contenant l'hémoglobine.

*Kollmann*, en 1873, a repris expérimentalement la question, sans la solutionner. Pour étayer la doctrine du stroma, il a fallu démontrer l'existence de sa charpente protoplasmique.

*Mosso* (1887), *Foa* (1889), *Auerbach* (1890), *Griesbach* (1892), *Ehrlich* (1892), *Bremer* (1895), *Giglio-Tos* (1896), *Arnold* (1897-1898), ont vu dans le globule rouge un réseau avec granulations colorables dans les mailles de ce réseau.

*Müller* (1898), *Bettmanu* (1898), *Maximow* (1899), Bloch (1900), *Negri* (1902), *Rusicka* (1903) ont vu aussi, en faisant des colorations vitales, des granules réunis par des filaments en un réseau, mais *Weidenreich* prétend que ces figures sont situées à la surface de la membrane globulaire et non dans un stroma endo-globulaire.

Quand on examine, sur un fragment de boule d'œdème, faite avec une solution isotonique, la forme des globules rouges de chien contenus dans les macrophages d'un rat injecté 24 heures auparavant avec du sang de chien frais, on observe les détails suivants :

Autour de presque tous les globules phagocytés, on remarque la présence d'un double contour des plus nets l'externe a peu près régulier (nous n'y avons pas constaté la présence de pores), l'interne qui semble être la limite de la substance globulaire elle-même, flétrie et quelquefois granuleuse. Si, au lieu d'injecter du sang à un animal d'une espèce différente, on examine la résorp-

tion des hématies d'un animal dans des propres tissus, les déformations, globulaires que nous venons de décrire apparaissent en général moins nettement.

Il semble qu'il existe à ce stade de la résorption des hématies par les macrophages une zone périphérique distincte du reste de la substance globulaire. Cette zone n'est plus visible 48 heures plus tard ; sa disparition coïncide avec l'apparence de sphérules homogènes que prennent alors les hématies ou leurs débris.

Signalons que *Meves* (1911), traitant du sang de salamande par une solution hypertonique à 3 p. 100 de sel de cuisine, obtint la formation d'un trou central dans le globule limité par un cadre marginal. Dans cette cavité tombent, ou restent appendues à la membrane qui la limite, des boules jaunes provenant du morcellement de la substance globulaire.

Le Professeur *Prenant* a observé sur des coupes de rate de cheval des figures identiques, qu'il interprète de la même façon que *Meves*, avec la réserve que ces boules ne sont plus de l'hémoglobine, car elles donnent ainsi que la membrane, la réaction du bleu de Prusse.

## Constitution générale des globules rouges

Quel que soit l'avis auquel on se range, au sujet de la structure des globules rouges, il n'en est pas moins vrai que ces corps contiennent des substances très complexes que nous allons chercher à déterminer, et bien que nous ne puissions préciser ni la forme, ni même le lieu

exact qu'occupent les substances composant le globule rouge, il est classique de dire que la substance importante, l'hémoglobine, se trouve à l'état de dissolution; les autres substances ne sont qu'accessoires et leur localisation n'est pas déterminée.

*Hoppe Seyler* pense que l'hémoglobine des globules rouges existe sous forme combinée au stroma, formant la phlébine du sang veineux, l'artérine du sang artériel.

On tend à admettre que les substances accessoires sont nécessaires au maintien de la forme et de la structure du globule; elles en constitueraient soit la charpente, soit la membrane, selon que l'on se rattache à l'une ou l'autre des théories exposées plus haut.

### a) *Hémoglobine.*

L'hémoglobine est une protéine : combinaison de la globine, matière albuminoïde incolore (globuline ou histone) et de l'hémochromogène, corps ferrugineux pigmentaire. Au contact de l'oxygène, l'hémoglobine s'oxyde et devient l'oxyhémoglobine qui est composée de globine et d'hématine pouvant être transformée par réduction en hémochromogène.

Il est probable que c'est le fer du pigment ferrugineux, qui tour à tour peut fixer, puis libérer l'oxygène.

Les produits de décomposition de l'hémoglobine sont fort importants.

Il est vraisemblable qu'au cours de la destruction des globules rouges dans l'organisme, les pigments sanguins qui sont mis en liberté diffusent autour des débris

globulaires en voie de digestion dans les macrophages; c'est ce que fait présumer la mise en liberté du fer globulaire. Ces pigments solubles passent du protoplasma des macrophages dans le plasma interstitiel, puis dans le plasma sanguin. Plusieurs semaines après leur absorption par les macrophages, les débris globulaires ne contiennent plus de fer libre.

La circulation amène ces pigments au foie, organe extrêmement riche en fer, où ils sont repris et servent probablement, d'une part à constituer le pigment des nouveaux globules rouges, que créent incessamment les organes hématopoiétiques et d'autre part à former les matières colorantes de la bile, des urines et de différentes sécrétions, excrétions et celles de nombreux tissus pigmentés.

L'hématoïdine, que l'on trouve aux endroits, où se sont résorbés de vieux foyers hémorragiques, est d'ailleurs très probablement identique à la bilirubine.

Nous verrons plus loin que la résorption du sang dans le tissu conjonctif peut être comparée à sa résorption qui se fait au niveau des parenchymes spécialisés pour cette fonction, comme l'est celui de la rate.

Les expériences de *Puglieze* et *Puzzati* que nous relaterons plus loin nous éclairent sur la synergie fonctionnelle des organes hématolytiques et du foie.

Les connexions vasculaires qui relient la rate au foie nous font comprendre la voie suivie par la plupart des substances provenant de la destruction des hématies.

La coïncidence des maladies du sang avec l'hématolyse et la formation en quantité exagérée des pig-

ments biliaires montre encore l'interdépendance des deux organes sus-mentionnés.

b) *Substances voisines de la lécithine et des lipoïdes contenues dans les globules rouges.*

D'après *Hoppe Seiler* (1893), les globules rouges contiennent une substance cholestérique et lécithique qui reste, après laquage du sang et mise en liberté de l'hémoglobine et du corps albuminoïde qui lui est combiné.

*Hermann* (1866), *Wooldrigde* (1891), *Weidenreich* (1902), *Albrecht* (1903) font remarquer que la présence de la lécithine dans la constitution du globule rouge expliquerait la forme de disques à bords épaissis en bourrelet que prennent ces corpuscules ou les fantômes globulaires, après dissolution de leur contenu hémoglobique. Dans les tubes nerveux, c'est aussi la lécithine qui donne les figures myéliniques avec bords épais à double contour, en se gonflant dans l'eau.

Ces faits rendent compte d'un phénomène que n'arrivent à expliquer ni la théorie de la membrane globulaire, ni celle du stroma : quand on fragmente un globule en corpuscules plus petits et que l'on provoque le laquage de la masse, les fantômes de tous ces morceaux sont des disques biconcaves comme semblait l'être le globule entier. Cette tendance des fragments de globules à prendre la forme de disques a été remarquée par *Ehrlich* (1885), qui avait créé pour la signaler le

mot de *discoplasma* pour désigner le protoplasma globulaire qui la présente.

En réalité, ces fantômes réalisent des figures myéliniques typiques.

Pour *Ehrmann* (1899), la destruction des globules tiendrait à la liquéfaction de la substance lipoïde et lécithique du stroma.

*Rollet* (1900) prétend que la quantité de lécithine et de cholestérine est trop faible pour permettre cette interprétation. Le contenu globulaire qui a été appelé *endosome* par *Rollet*, serait une solution liquide de sels, d'albumine et d'hémoglobine.

*Weidenreich*, contrairement à *Rollet*, pense que la lécithine n'est pas en quantité négligeable, les globules étant formés, en dehors de l'hémoglobine, par du *protagon*, combinaison de lécithine et d'albumine.

*Albrecht* (1903) a pu extraire des globules, au moyen de l'éther et de la lessive de potasse, une substance lipoïde, qui prend la forme de figures myéliniques.

*Kœppe* (1903) a montré que, pour séparer la substance lipoïde de la substance hémoglobinifère des globules rouges, on pouvait pratiquer le laquage : soit par la chaleur à 65°-68° ; soit par les acides concentrés ; soit par les alcalis, par les solvants des graisses, par la bile et les sels biliaires.

Faisons remarquer à ce propos que la présence de la bile dans le plasma sanguin des ictériques peut expliquer la production dans certains cas de la fragilité globulaire au cours de la maladie.

Le moyen le plus simple, pour séparer la lécithine et

les graisses globulaires des autres substances contenues dans les hématies, consiste à hémolyser les globules rouges dans de l'eau distillée, dans laquelle le sang se laque. On peut obtenir un résultat voisin avec une solution de tannin ou de sublimé faible.

On peut de même, pour isoler le contenu globulaire, en produire la rétraction au centre du globule, comme l'ont fait *Hünefeld*, *Hensen*, *Knœttinger*, *Ebner* (1902) et *Meves* (1904).

## IV. — RÉACTIONS COLORANTES DES HÉMATIES

Vu en grande masse, le sang est rouge. Isolément, les hématies apparaissent comme des corps jaunes verdâtres, légèrement orangés.

*R. Norris* a vu dans le sang circulant des globules tout à fait incolores; ils répondent à des globules dont l'hémoglobine s'est retirée. Il est possible que les images vues par cet auteur soient dues à un excès d'eau de ses réactifs.

*Hayem* et *Ehrlich* signalent également l'existence de globules peu colorés ou incolores.

Par contre, dans certains cas, la coloration des hématies est exagérée; disons que les hématies libres ne se colorent pas par les colorants vitaux.

Les hématies phagocytées dans les macrophages se colorent vitalement à toutes les phases de leur résorption.

*Pappenheim* (1911), étudiant les applications des colorants vitaux à l'hématologie, conclut que ces colorants mettent en évidence surtout les lipoïdes. Nous retrouverons une conception voisine, en exposant la théorie d'*Overton* sur la coloration vitale des enclaves.

Pour *Pappenheim*, la substance réticulée filamenteuse orthochromatique, que nous étudierons plus loin à propos des granulations basophiles, est un lipoïde. La substance métachromatique de *Rosin* et de *Cesaris-Demel*, serait une graisse neutre ou un éther de la cholestérine.

*Smith* avait déjà montré que le *Nil-Blau* colore les graisses neutres métachromatiquement et les acides gras orthochromatiquement.

Les colorants léthaux montrent que les hématies ont une réaction acidophile nette. Les variations de leur colorabilité sont d'un grand intérêt pour l'étude de l'évolution et des altérations des globules rouges.

## Polychromatophilie.

On désigne sous ce nom la propriété qu'ont certains éléments celullaires et en particulier certains globules rouges de se colorer simultanément par les colorants acides et les colorants basiques.

*Ehrlich*, en 1880, a observé la polychromatophilie dans le sang des anémiques.

Trois explications de ce phénomène ont été proposées.

Pour les uns, cette réaction serait l'indice de la jeunesse des hématies polychromatophiles.

Pour d'autres, elle serait due à la prédominance du stroma sur l'hémoglobine, liée à la dégénérescence globulaire.

Pour une troisième catégorie enfin, elle serait une réaction d'origine nucléaire.

1° Au cours des anémies, il y a généralement une intense rénovation sanguine, et les cellules, qui plus tard donneront des globules rouges, ont au début un protoplasma polychromatophile ; c'est pourquoi de nombreux auteurs ont pensé que les hématies polychromatophiles étaient des éléments jeunes tombés précocement dans la circulation.

C'est l'opinion de *Turck*, *Biondi*, *Gabritchewski*, *Askanazy*, *Sabrazès*, *Césaris-Demel*, *Engel*.

2° Le protoplasma des hématies devient polychromatophile ou même basophile lorsqu'il perd une certaine quantité, ou la totalité de l'hémoglobine dont il était chargé ; c'est pourquoi certains auteurs ont attribué à la polychromatophilie une valeur dégénérative.

Telle est l'opinion d'*Ehrlich*, *Pappenheim*, *Maragliano et Castellino*, *Grawitz*.

3° Enfin il est extrêmement fréquent de trouver dans le sang, lorsqu'il se produit de la polychromatophilie, des hématies nucléées, dont le protoplasma encore pauvre en hémoglobine est légèrement polychromatophile ; c'est pourquoi quelques auteurs, dont *Schmidt*, attribuent la polychromatophilie à la dégénérescence du noyau.

En examinant les hématies contenues dans des hématomes soit artificiellement produits, soit provenant de pièces opératoires, nous avons pu observer la présence d'hématies polychromatophiles ou basophiles.

On peut déceler cette réaction au moyen d'un grand nombre de colorants, l'hématéine-éosine, l'éosine-bleu de méthylène ou de toluidine, le triacide d'Ehrlich, le

liquide de Giemsa ou la méthode de May Grünewald-Giemsa, le bleu polychrome de Unna, la thionine, la safranine, etc., etc...

Nous avons fixé les fragments de tissu cellulaire sièges de l'hématome dans un mélange composé de 2/3 de liquide de Zenker (sans acide acétique) et de 1/3 de formol à 40 p. 100.

Nous avons eu d'excellentes images sur des coupes colorées par l'éosine et le bleu de toluidine.

Vingt-quatre heures après la formation de l'hématome, les macrophages de l'animal en expérience contiennent des hématies de taille variable, les unes peu altérées, d'autres réduites à l'état de boules plus ou moins grosses.

Beaucoup de ces globules ou débris globulaires sont nettement éosinophiles comme les globules rouges libres de l'hématome.

D'autres globules rouges inclus présentent en leur centre une tache basophile qui, au premier abord, donne grossièrement l'apparence d'un noyau; d'autres sont entièrement basophiles. Quelques grosses boules, provenant de la confluence de deux ou plusieurs boules plus petites, présentent deux ou trois taches basophiles à leur intérieur. Quarante-huit heures après la production de l'hématome, l'aspect ci-dessus décrit s'accentue (planche fig. 7).

Si l'on fait à ce moment ou 72 heures après la production de l'hématome la recherche du fer au moyen de l'alcool sulfurique et du ferrocyanure de potassium, on constate, que dans les macrophages, les boules basophiles sont celles qui libèrent le plus intensément leur

pigment ferrugineux. Si on surcolore les coupes colorées par le bleu de Prusse avec de la safranine, on voit ce colorant basique colorer en rouge le centre des boules, qui à leur périphérie sont colorées en bleu verdâtre par le fer libre.

De ces expériences nous croyons pouvoir conclure que la réaction basophile est, au moins très fréquemment, de nature dégénérative et qu'elle indique une désagrégation de la substance qui retient le pigment ferrique des globules.

*Latschenberger* (1896) avait déjà conclu que les globules se colorant par l'hématoxyline avaient perdu leur substance éosinophile, tandis qu'ils avaient conservé une substance hématoxylinophile. C'est pourquoi, si l'on colore les hématies avec des mélanges comme l'éosine-bleu de méthylène ou de toluidine, l'endosome préfère l'éosine tandis que la membrane ou la zone périphérique ou le stroma se colore par le bleu, d'où teinte mêlée. Seulement comme dans les globules normaux l'endosome est plus important, c'est la coloration de l'endosome qui prédomine.

Signalons cependant les opinions de *Scherer* (1896), de *Fischer* (1898), de *Weidenreich* (1902) qui prétendent que le contenu hémoglobique se colore très bien aussi par les colorants basiques.

*Arnold* (1896-1898), qui, comme *Albrecht*, avait obtenu des figures myéliniques après l'action de l'iodure de potassium, a aussi remarqué que la substance insoluble des globules, homogène ou granuleuse, se colore par les colorants basiques lorsqu'elle est complètement

privée d'hémoglobine, et qu'elle se colore par les réactifs acides lorsqu'elle contient encore de l'hémoglobine.

D'après *Overton*, les couleurs basiques étant solubles dans les mélanges de lécithine et de cholestérine, peuvent mettre en évidence les substances lipoïdes.

On doit même remarquer que par la fragmentation de globules privés d'hémoglobine peuvent être formés des corpuscules à coloration basophile d'un aspect voisin de celui des plaquettes et des hémoconies.

Nous avons préparé des stromas globulaires en employant la technique décrite par *Hammarsten*, c'est-à-dire, en lavant le sang avec une solution de chlorure de sodium à 1 p. 100; après centrifugation, ces globules étaient traités par l'éther et enfin par le sulfate acide de potassium à 1 p. 100.

Nous avons ainsi obtenu des fantômes de globules parfaitement incolores après l'action de l'éther seul, légèrement brunâtres après l'action subséquente du sulfate acide de potassium. Ces fantômes, injectés dans le tissu cellulaire d'un animal, étaient fragmentés et phagocytés activement par les macrophages à l'intérieur desquels ces débris pouvaient être facilement retrouvés sous forme de petites boules colorables vitalement par le rouge neutre.

Mlle *Asvadourova* a constaté, après injection de stromas, préparés comme il vient d'être dit, un nombre énorme de globules normaux et de stromas contenus dans les vaisseaux du foie et de la rate et une différence de colorabilité de ces corps : les uns acidophiles, les autres basophiles, correspondant sans doute, les uns

aux globules de l'animal en expérience, les autres aux stromas injectés.

Si nous venons de voir, par les quelques exemples précités, que souvent la basophilie ou la polychromatophilie sont d'origine dégénérative ; quelquefois, au contraire, ces réactions sont l'indice d'un état jeune.

*Bizzozero* a montré que les éléments qui donnent naissance aux érythrocytes sont absolument privés d'hémoglobine ; ces éléments ont un protoplasme basophile ; les hématies nucléées du sang circulant sont également polychromatophiles et évidemment ces éléments sont des hématies jeunes (planche fig. 28).

Nous croyons devoir signaler que sur quelques frottis de sang que nous avons laissé un certain temps en contact avec un liquide fixateur tel que le Zenker, la polychromatophilie de quelques globules rouges s'exagérait, tandis que les affinités tinctoriales des noyaux des leucocytes étaient très atténuées par cette surfixation.

Nous avons pensé utiliser en certains cas cette propriété pour distinguer les hématies à centre polychromatophile ou basophile des hématies nucléées vraies.

Il nous semble que la polychromatophilie et la basophilie sont dues à l'insuffisance de la substance qui fixe le pigment ferrugineux sur les globules.

Les hématies peuvent manquer dans cette substance soit à la suite d'une maturité incomplète, soit consécutivement à un processus de dégénérescence.

Nous croyons qu'une destruction plus complète de la substance globulaire la rend non seulement inca-

pable de se colorer par les réactifs acides, mais que même elle perd ses réactions basophiles (planche fig. 9 et 10).

Nous avons examiné des macrophages chargés de débris globulaires contenus dans des hématomes produits depuis 8, 10, 12, 20, 25, etc., jours ; ces débris globulaires continuaient à émettre du fer constatable au ferrocyanure de potassium, mais ces boules ne présentaient plus la réaction basophile du début.

C'est pourquoi nous pensons que la réaction basophile est non pas due à la présence du pigment ferrugineux, mais à une substance qui le fixe sur le globule. Elle est peut être aussi l'indice d'un état spécial de l'un des pigments ferrugineux du sang qui prend ces caractères immédiatement avant sa décomposition.

Au point de vue de leurs réactions colorantes, on peut dire que les hématies adultes et normales sont acidophiles, que les hématies jeunes où en voie de dégénérescence sont polychromatophiles ou basophiles, qu'enfin les débris globulaires, produits de destruction ultime des hématies macrophagées, se résolvent en boules pigmentaires sans affinités colorantes pour les teintures acides ou basiques.

### Granulations basophiles des hématies.

Les mêmes discussions que nous avons énoncées à propos de la polychromatophilie se sont élevées au sujet des granulations basophiles des hématies.

C'est encore *Ehrlich* qui les a découvertes en 1880.

1° Pour les uns, elles sont l'indice d'un état jeune des globules rouges.

2° Pour d'autres, elles proviennent de la dégénérescence du noyau de l'érythroblaste primitif.

3° Enfin beaucoup d'auteurs voient dans l'apparition des granulations basophiles une marque de dégénérescence globulaire.

1° De nombreux auteurs pensent que les hématies chargées de granulations basophiles sont des hématies jeunes ou en voie de régénération.

*Giglio-Tos* les a retrouvées dans le sang de la lamproie. Il les appelle granulations hémoglobinigènes et la substance qui les forme érythrocytine. Il a vu ces grains chez la larve de lamproie et ne les retrouva plus chez l'animal adulte; c'est pourquoi il leur attribua la valeur d'une substance créatrice d'origine nucléaire.

*Negri* dit qu'il existe chez les mammifères une substance spéciale, contenue dans les globules rouges embryonnaires, plus rare dans les hématies des sujets adultes, dans lesquelles elle se rencontre cependant, mais alors surtout dans les globules situés dans la moelle des os.

Le rouge neutre met en évidence cette substance chromatophile filamenteuse. On doit rapprocher ces grains basophiles de ceux décrits par *Schridde, Meves* et *Ciaccio* et mis en évidence par *Schridde* en employant une technique qui est une modification de la méthode d'*Altmann*. Avec cette méthode, Schridde fait apparaître dans le protoplasma d'érythrocytes de la moelle

de lapins de 4 à 6 semaines, d'assez nombreux filaments et grains.

Ces corps présents dans les globules basophiles, dépourvus d'hémoglobine, disparaissent dans les globules acidophiles qui sont normalement pourvus de ce pigment.

Comme Meves, *Schridde* pense que ces formations sont des plastosomes (c'est-à-dire des organites mitochondriaux), formateurs d'hémoglobine.

Nous verrons plus loin qu'il est possible que de nombreux grains intra-protoplasmiques soient mis en évidence par les colorants vitaux. Cette donnée nous permet de comprendre comment *Giglio-Tos* arrive à colorer ces granulations des érythrocytes par le rouge neutre.

Les érythroblastes et les érythrocytes du foie embryonnaire ont également des granulations basophiles orthochromatiques.

*De Falco* dit qu'il est rare de voir des granulations basophiles dans les mégaloblastes.

*Peignet* pense que les hématies granuleuses traduisent la réaction rénovatrice atténuée des systèmes hématopoiétiques. Cette hypothèse est à rapprocher de celle de *Degreiros-Rinaldi*. Il pense que, dans l'état actuel de nos connaissances, on ne peut pas admettre que les granulations basophiles ont un caractère dégénératif. Pour lui, ces granulations sont de nature régénérative et cet aspect granuleux des globules rénovés provient de ce que chez l'animal adulte le processus de régénération des hématies est troublé.

2° De nombreux auteurs, au contraire, font dériver les

granulations basophiles d'une dégénérescence ou d'une sécrétion du noyau.

*Israël* et *Pappenheim* (1896), les colorant par le rouge neutre, font des granulations basophiles un produit de dégénérescence du noyau.

*Schmidt* et *Sabrazès* (1902) pensent également que les globules granuleux sont des hématies nucléées qui, au prix de la dégénérescence nucléaire, se transforment en hématies adultes.

Telle est aussi l'opinion de *Engel*, *Nœgeli*, *Speroni*, *Blumenthal*, *Marowitz*.

Pour *König*, *Alexeieff*, *Ferrata*, les granulations basophiles sont d'origine parachromatique.

*Rawitz* (1899) en fait une sorte de sécrétion du noyau.

R. *Hertwig* et ses élèves établirent, on le sait, l'existence générale dans le protoplasma cellulaire d'une masse chromidiale d'origine nucléaire, aux dépens de laquelle pourraient se former de nouveaux noyaux.

En appliquant cette théorie chromidiale aux granulations basophiles, on les assimilerait à des chromidies et on leur ferait jouer un rôle de régénérescence.

*Fauré-Fremiet* dit que l'assemblage des mitochondries en paquet, surtout si une ou deux d'entre elles se gonflent, peut simuler un noyau.

Nous devons signaler ici que, chez des batraciens qui avaient reçu une injection de bleu de méthylène en solution, dans les sacs lymphatiques, les noyaux de plusieurs globules rouges étaient soit entourés, soit même remplacés par des granules fortement colorables par le bleu (Voir planche fig. 19 et 21). Ces grains, d'origine

nuucléaire, ne doivent pas être confondus avec des granulations d'origine protoplasmique, ni avec des mitochondries.

3° Beaucoup d'auteurs voient dans l'apparition des granulations basophiles une marque de dégénérescence globulaire.

*Van Norden* (1892) les fait dériver d'une altération du protoplasma globulaire.

*Schwalbe et Solley* (1902) pensent que ces granulations sont dues à l'altération de l'hémoglobine qui se dissout et laisse apercevoir le réseau protoplasmique basophile de l'hématie.

*Stengel*, *White* et *Pepper* (1902), qui trouvent ces grains basophiles aussi bien que dans les hématies sans noyau que dans les hématies nucléées et même en voie de karyokinèse, dénient au noyau toute participation dans leur formation et en font un produit de dégénérescence.

*Rica Barberis* admet deux espèces de granulations basophiles : l'une serait de nature régénérative ; l'autre dégénérative.

*Négri* a trouvé une substance chromatophile filamenteuse qui doit être rapprochée des grains basophiles.

Cette substance existe aussi bien dans les globules rouges de têtards et des embryons de poulet, que chez les poissons, les tritons, les grenouilles, les reptiles, et même les oiseaux adultes.

*Negri* pense que *Israël et Pappenheim* regardent à tort cette substance comme un produit de dégénérescence nucléaire puisqu'elle peut s'observer en même temps que le noyau dans les globules rouges nucléés.

Pour le même auteur, *Giglio-Tos*, *Foa*, *Césaris-Demel*, ont tort de considérer ces granulations comme un produit de l'activité nucléaire, puisqu'on les trouve dans les globules adultes sans noyau. Cette substance est, d'après lui, en rapport avec la constitution même du globule rouge.

On a essayé d'expliquer le mécanisme de la production des granulations basophiles et même de le reproduire *in vitro :*

*Pappenheim* (1895), qui a coloré vitalement ces granulations par le rouge neutre, se demande si ce sont les mêmes grains qui se colorent léthalement.

*Weidenreich* dit que l'on ne peut pas voir les granulations à l'état frais sans coloration. Ces granulations seraient pour lui des grains de sécrétion ou de précipitation de certaines substances contenues dans l'endosome ou dans la membrane du globule rouge. Ces substances seraient précipitées au cours de processus de désassimilation, naturels ou pathologiques, ou par l'action nuisible du colorant lui-même.

Selon *Weidenreich*, la ponctuation basophile, que l'on ne rencontre que dans l'état pathologique, n'a aucun rapport cependant avec les processus normaux de la dégénérescence et de l'atrophie du noyau.

Quelques auteurs ont pu voir des granules à l'intérieur des hématies sans le secours d'aucune coloration. Ainsi *Schaudinn* aurait vu des taches dans les érythrocytes parasités par le plasmodium de la malaria, taches qui, sur les préparations sèches, prennent les colorants basiques.

*Grawitz* croit que les granulations basophiles sont sous la dépendance de poisons du sang, et pour lui, les globules granuleux sont plus fragiles que les normaux.

Nous avons très facilement provoqué l'apparition de granulations basophiles dans les hématies du sang circulant, en intoxiquant l'animal. Mais l'existence dans le sang de ces éléments après une intoxication n'en donne pas la signification régénérative ou dégénérative. (Planche fig. 26 et 30).

*Elsberg* provoquant artificiellement des altérations globulaires *in vitro*, dit que quelques globules, parmi ceux qui sont le moins colorés, se montrent au bout d'une heure grenus.

*Kowalewski* (1888) dit que les stromas globulaires, préparés en traitant des globules soit par l'eau distillée, soit par le chauffage, soit par le glycocholate de soude, soit par l'urée, se colorent par le bleu de méthylène, faiblement en violet. La plupart d'entre eux portent à leur périphérie 1 ou 2 granules faiblement colorés. Nous ne savons pas s'il faut rapprocher ces formations des granulations basophiles. D'ailleurs, dans ces expériences sont réalisées des conditions qui nous semblent trop différentes de la façon dont évoluent les processus biologiques, pour que nous en tirions quelque conclusion.

En tous cas, il semble qu'il ne faut pas confondre les granulations basophiles avec les pseudo-structures décrites par certains auteurs, tels que *Ruzicka* (1903-1905) et qui pour *Mèves* (1905), *Grawitz* et *Grüneberg* (1906), *Schrötter* (1906), *Weidenreich* (1907) sont artificielles.

*Weidenreich* obtient ces pseudo-structures en forme de

réseaux bleus, en colorant une goutte de sang déposée sur une lame à la surface de laquelle on a fait sécher une solution aqueuse de violet de méthyle.

Les rapports des hématies granuleuses avec les globules polychromatophiles ou basophiles sont aussi imprécis.

*Schmidt* aurait reconnu, à l'aide de l'ultra-microscope, que la métachromasie était due à la présence dans le globule rouge d'une multitude de fines granulations, ce qui tendrait à faire admettre tous les intermédiaires entre les hématies à protoplasma d'aspect hyalin polychromatophile, et les hématies à granulations basophiles manifestes.

*Schilling-Turgau* (1911) dit que la polychromatophilie est due à la présence de fines poussières qui peuvent être périnucléaires ou péricentrales. Il décrit une structure vitale de l'érythrocyte, qu'il idendifie avec la polychromatophilie. Le même auteur pense que la polychromatophilie et les structure vitales ont des relations avec la vraie ponctuation basophile. Il prétend que l'on peut, par l'emploi de la potasse, transformer la polychromatophilie ou la structure vitale en ponctuation basophile.

Pour *Schilling-Turgau*, tous ces états sont des modifications morphologiques mais substantiellement identiques, d'une substance basique jeune.

Nous ne voulons pas ici soulever la discussion métaphysique de la constitution réelle de la matière protoplasmique, ni nous demander si les substances qui y sont incluses se trouvent toujours à l'état de solution

ou si certaines d'entre elles ne peuvent pas s'y trouver à l'état de suspension.

*Pozzi*, qui s'est servi de rouge-neutre et de bleu de méthylène et qui a numéré les globules granuleux colorés par l'un et l'autre colorant, dit que ces deux réactifs ne donnent pas les mêmes résultats.

Nous ne nous croyons pas autorisé à discuter les rapports exacts de la polychromatophilie et des granulations basophiles, nous pensons seulement que la polychromatophilie et la présence de granulations basophiles sont en général l'indice d'une diminution de la vitalité des hématies.

Fréquemment la polychromatophilie ou la basophilie de certaines hématies coexiste avec la présence d'hématies granuleuses ; c'est pourquoi nous croyons que ces deux états sont sous la dépendance de causes probablement voisines. Il convient à notre avis de leur donner une signification pratique à peu près identique.

*Sherrington* admet que la polychromasie est due à une incomplète oxydation dans les hématies. Il est possible en effet que les phénomènes d'oxydation soient incomplets dans ces hématies, parce qu'elles ont subi des altérations qui se traduisent justement par la polychromatophilie. Il est admissible également que l'acte respiratoire ne puisse pas être indéfiniment répété par les mêmes hématies au cours de leur cycle circulatoire, et que leur déchéance soit marquée par un certain nombre d'altérations, traduites en particulier par la polychromathophilie.

L'apparition *des hématies granuleuses* semble surtout

être provoquée, par les intoxications générales du sang. Elle décèle un état de désintégration des globules rouges plus grave que la polychromatophilie. Nous ne pensons pas qu'elles soient une étape de la régénération des hématies. Lorsqu'il se produit une régénération d'un tissu, on voit réapparaître dans ce tissu des éléments très analogues à ceux qui le constituaient au moment de sa formation. Les hématies nucléées sont voisines des premiers éléments constitutifs du tissu sanguin, mais les hématies granuleuses ne peuvent pas être assimilées aux éléments jeunes du sang.

Remarquons que chez certaines espèces animales, comme le cobaye, l'existence d'hématies granuleuses est normale, et lorsqu'on provoque chez ces animaux une intoxication chronique par le plomb, le nombre des éléments granuleux n'augmente qu'assez peu, d'après les constatations de *Jolly*, *Wallée*, *Bloch*, *Löwenthal*, *Schwalbe* et *Solley*.

A ce propos, signalons d'ailleurs, qu'on observe parfois, soit chez le même sujet, sous des influences indéterminées, soit chez des sujets différents de la même espèce, des variations considérables du taux des éléments granuleux.

## Globules rouges colorables (*in toto*) par les colorants basiques, le bleu de méthylène en particulier : globules de Poggi (1).

*Poggi* a montré que, dans le sang des anémiques, certains globules rouges avaient la propriété de se colorer totalement en bleu, quand on met du sang fraichement recueilli chez ces malades dans une solution physiologique colorée par le bleu de méthylène.

Plusieurs opinions ont été émises pour expliquer ce fait.

*Poggi* pense que ces globules cyanophiles sont des globules jeunes, ou plutôt non encore mûrs qui sont tombés prématurément dans la circulation, avant d'avoir acquis dans les organes hématopoiëtiques toutes leurs propriétés fonctionnelles.

*Poggi* étaye son opinion sur ce fait, qu'il a trouvé ces globules dans la moelle des os normaux, alors qu'ils ne se trouvaient pas dans la circulation, et que ces globules deviennent plus nombreux, ainsi que les érythroblastes en mitose, dans la moelle des animaux saignés. Pour ces raisons, Poggi dit que : « ces globules ne sont pas autre chose que des éléments de passage représentant un stade intermédiaire entre la phase nucléée et celle de la maturité complète ».

*Bidore* dans le sang de fœtus provenant de femmes

(1) Nous tenons à remercier ici notre camarade Pilatte, interne des hôpitaux de Paris, qui a bien voulu nous aider à traduire les travaux des auteurs italiens cités dans ce chapitre.

anémiques, *Giovane* chez des enfants anémiques, *Belli* chez des adultes, *Sacerdotti*, *Germani*, *Zirola*, *Petrone*, *Vassale et Zanfrognini*, au cours d'études de contrôle, ont retrouvé les globules colorables *in toto* par le bleu de méthylène ou le bleu de toluidine, et, comme *Poggi*, ils pensent que ces éléments sont des globules rouges jeunes tombés trop tôt dans la circulation.

*Guarnieri et Daddi* supposent, dans le même ordre d'idées, que la colorabilité par le bleu de méthylène des globules décrits par Poggi est due à la présence de restes nucléaires dans ces éléments : ils admettent même que les plaquettes de *Bizzozero* sont la phase ultime de la transformation régressive des érythrocytes.

*Poggi* a trouvé, en même temps que les globules colorables *in toto* par le bleu de méthylène, des globules rouges à granulations cyanophiles, qu'il interprète comme des figures de karyokynèse.

Après les auteurs précités, nous avons cherché à colorer *in toto* certaines hématies par les bleus basiques et nous avons recherché ces globules dans le sang de sujets sains ou malades.

Pour faire ces recherches, nous avons d'abord employé la méthode classique de *Poggi*. A une solution à 1 p. 100 de chlorure de sodium colorée à 1 p. 1000 par du bleu de méthylène, nous avons mélangé 1 à 2 gouttes du sang à examiner. Puis, après avoir agité le tout dans un tube à essai nous avons prélevé au fond du tube avec une pipette, après 12 à 24 heures de repos, une goutte de liquide sur laquelle devait porter notre examen. Nous avons pu voir très nettement certains globules,

souvent d'un diamètre inférieur aux autres, colorés en bleu, *in toto* (planche Fig. 31).

Nous avons remarqué, ainsi que *D'Amato et Villari*, que ces globules pouvaient être retrouvés chez les individus que l'on considérait comme normaux, mais que leur nombre était plus considérable chez les anémiques.

Au lieu de faire une solution à 1 p. 100 de chlorure de sodium, nous avons renouvelé l'expérience avec les mêmes échantillons de sang, mais en mélangeant ce sang avec du bleu de méthylène dissous dans du sérum à 5 p. 100. Il nous a semblé que, dans ces conditions, outre le gonflement dû aux altérations causées par l'hypotonie, il existait un plus grand nombre d'hématies colorées par le bleu et que certaines d'entre elles présentaient même quelques ponctuations basophiles. D'ailleurs, *Petrone* avait remarqué déjà, qu'en employant une solution à 3 p. 100 de chlorure de sodium, les globules cyanophiles apparaissaient plus rapidement et en plus grand nombre.

Nous avons fait quelques préparations sèches avec le sang de certains malades, chez lesquels nous avions trouvé des globules colorables *in toto* par le bleu. Chez quelques-uns d'entre eux, la coloration de *Poggi* coïncidait avec la polychromatophilie.

Bien que nous n'ayons pas fait un nombre d'expériences suffisant pour nous mettre à l'abri de toutes les critiques, nous croyons pouvoir émettre l'hypothèse suivante :

1° Certains globules, placés dans les conditions imaginées par *Poggi* et encore mieux dans celles où s'est

placé *Petrone*, s'altèrent plus que les autres, ce qui les rend colorables *in toto* par le bleu de méthylène.

2° Il existe vraisemblablement dans le sang circulant des globules, qui possèdent déjà, sans que l'on ait besoin de les altérer artificiellement, des propriétés qui les rendent décelables comme les premiers.

Ce sont peut-être ces globules qui, dans les préparations sèches, se distinguent par leur polychromatophilie.

*Donati*, qui a trouvé chez les anémiques une augmentation de la résistance globulaire en même temps que la présence de globules de Poggi, pense que ces globules sont plus résistants.

*Guiseppe Zirolia* croit que cette augmentation de la résistance des globules du sang des anémiques est une réaction de défense des globules non malades de ces sujets.

D'autres auteurs, étudiant la résistance globulaire des paludéens, font les mêmes remarques que *Donati* sans expliquer la raison du fait qu'ils ont observé.

*Zirolia* a retrouvé les globules de Poggi, surtout au niveau des points où se fait une abondante destruction des éléments du sang, tandis qu'il en trouve peu dans la circulation. Ses recherches portent sur de nombreux fœtus humains et fœtus de mammifères. Ce fait tendrait à faire admettre que les globules cyanophiles sont voués à la destruction.

*Sacerdotti*, mettant du sang en chambre humide pendant 3 à 6 heures dans une solution physiologique colorée par le bleu de méthylène, constate que les éry-

throcytes, qui avoisinent immédiatement les leucocytes, sont colorés *in loto* en bleu ainsi que les érythrocytes englobés par ces éléments.

De même sur le vivant, après une injection intra-péritonéale de sang hétérogène défibriné et de bleu de méthylène, les érythrocytes phagocytés offrent la même coloration. *Sacerdotti* se demande s'il n'y a pas lieu d'admettre une altération des globules rouges circulants dans certaines dyscrasies et anémies, altérations qui expliqueraient l'apparition des érythrocytes cyanophiles.

*Cesaris Démel* pense qu'entre les globules rouges colorés par le rouge neutre et les formes colorées par le bleu de méthylène, l'identité est absolue.

Nous sommes assez de l'avis de *Cesaris Demel*, et nous croyons de plus qu'au point de vue pratique l'examen d'un frottis frais sur lame, bien fixé et soigneusement coloré, bien que fournissant des résultats moins sensibles que la méthode de *Poggi* ou que celle de *Petrone* aboutit à des données plus constantes que la colorabilité en masse des globules.

## CORPS INTERNES, NUCLÉOIDES, RESTES NUCLÉAIRES

On sait que les premiers éléments chargés d'hémoglobine qui apparaissent, ont un noyau; ce noyau disparaît, pendant le développement, mais au cours de certains états pathologiques on peut voir réapparaître dans le sang des globules rouges nucléés.

Il est naturel que la présence, en certains cas, à l'intérieur des hématies de corpuscules plus ou moins colorables ait soulevé l'hypothèse de la persistance du noyau des érythroblastes.

Nous devons rappeler ici que deux théories sont en présence pour expliquer la transformation des globules rouges nucléés en globules rouges sans noyau.

Celle de *Kölliker et Neumann*, pour qui le noyau est résorbé, et celle de *Rindfleisch*, qui conclut à son élimination. Cette dernière manière de voir a rencontré le plus de faveur; elle s'appuie sur la constatation de noyaux libres dans les préparations; elle a été défendue par *Bizzozero*, *Conheim*, *Rollet*, *Engel*, *Wertheim*, *V. d. Stricht*, *Gœlmuyden*.

*Spüler* seul s'est rallié à la manière de voir de *Kölliker* et *Neumann*.

Pour *Ehrlich*, les deux processus sont réalisés; le rejet du noyau dans les normoblastes, sa dégénérescence dans les gigantoblastes.

*Israël* et *Pappenheim* reprenant la question, examinent le sang frais de fœtus de souris (du 14e jour de gestation). Les noyaux n'y apparaissent que rarement et se montrent seulement par addition d'acide acétique et de la solution iodo-iodurée de Lugol. On réussit mieux à montrer les noyaux sur le sang frais additionné seulement de bleu de méthylène pur ou de neutralroth (aussi employé par *Ehrlich* dans ses injections vitales); on n'emploie ces substances qu'à l'état sec en en déposant une parcelle dans le sang où elles se dissolvent ensuite.

Tout ce qui est ou qui était noyau est alors coloré. En outre, le cytoplasma des globules rouges offre des granulations colorées en rouge cramoisi. Le noyau est plus ou moins foncé, ce qui dépend, suivant les auteurs, de l'âge plus ou moins avancé de la cellule.

Pour ce qui est de la structure du noyau, elle est le plus souvent indistincte, même chez les plus jeunes éléments; cela tient évidemment à ce que non seulement la nucléine, mais toute la substance du noyau s'est colorée. Malgré cela, les jeunes cellules se distinguent nettement des anciennes par leur noyau, qui est plus lâchement structuré et plus volumineux. En outre de ces deux sortes de noyaux, il en existe une troisième qui appartient à des cellules encore plus âgées, établissant un passage aux érythrocytes définitifs qui ne possèdent plus de substance colorable.

Le noyau ne paraît plus dans ces éléments que comme une ombre brun clair dans laquelle il n'existe plus de substance chromatique, mais seulement de la matière achromatique.

On trouve enfin des érythrocytes anucléés qui peuvent être comparés à ceux de la mère et en diffèrent surtout par leur plus grande taille.

On est donc conduit à penser que la disparition du noyau dans les érythrocytes se fait par résorption et non par élimination.

Les figures de *Rindfleisch* (Rapprochement du noyau vers la périphérie, et expulsion du corps cellulaire) sont dues sans doute à des effets plasmolytiques. D'ailleurs dans leurs préparations de sang frais, la plupart des auteurs ne retrouvent aucun noyau libre.

La dégénérescence du noyau en une masse nucléaire homogène, à coloration intense, n'est pas pathologique, mais physiologique, et est un effet de sénescence. La dégénérescence du noyau des érythroblastes est indépendante de celle de leurs corps cellulaires.

On voit dans le corps cellulaire, jusque là homogène, se disséminer des particules chromatiques, provenant sans doute du noyau dégénéré, il se passe un processus analogue à celui qu'*Ehrlich* a décrit pour le discoplasma des érythrocytes et que l'on connaît sous le nom de « dégénération anémique du stroma », semblable aussi à celui que *Maragliano* nomme « forme chromatique de la nécrobiose sanguine ». Nous avons donné plus haut la description de ces granulations.

Tous ces faits, on le voit, peuvent être rapprochés de

l'état granuleux et de la colorabilité basophile centrale, qui apparaît à un certain moment dans les érythrocytes phagocytés. Mlle *Asvadourova* qui a observé cette dégénérescence basophile du centre sur les globules rouges nucléés, l'interprète de la façon suivante : le noyau de l'érythroblaste phagocyté s'estompe; le cytoplasme hémoglobique devient basophile, sans doute par imbibition chromatique due à la fonte nucléaire. Nous proposerons plus loin une interprétation différente de l'apparition de cette réaction basophile.

Cette question de la persistance de restes nucléaires dans les hématies adultes est, on le voit, intimement liée à celle des formations désignées sous le nom de corps internes et de nucléoïdes.

Depuis les travaux de *Bœtcher* (1866), il a paru en 1887, trois Mémoires sur ces formations : ils sont de *Mosso*, *de Maragliano* et de *Lœwit*. Ces auteurs ont vu dans les globules rouges un corps que *Lœwit* appelle corps interne.

*Lœwit* prétend que les globules à corps interne colorable ne se trouvent que dans le cœur droit, parce que le sang veineux de ce segment de la circulation contient les formes jeunes provenant de la moelle des os.

Plus tard, *Foa* (1889) décrit au globule une portion centrale homogène différente du protoplasma périphérique. C'est, pour cet auteur, dans cette portion centrale que le noyau était situé.

Pour *Scherer* (1890), le corps interne est grenu ou homogène, d'autres fois vaguement réticulé, plus ou moins riche en hémoglobine. Il est plus ou moins gros,

central ou rejeté vers la périphérie, simple ou double. Ce corps interne peut même dépasser le contour du globule et faire hernie à la surface. Il ressemble, quand il est homogène et sombre, au corps rouge décrit par *Semmer*, *Freytag* et *Slevigt*. Coloré par le bleu de méthylène et l'éosine, il se nuance de bleu et de rouge, ce qui montre sa composition hétérogène.

*Howell* (1890) trouve dans les hématies un corpuscule nucléaire colorable par le vert de méthyle, d'aspect semblable à un nucléole.

*Ehrlich* (1892) a vu qu'après laquage il reste une masse qu'il appelle corps interne hémoglobinémique.

*Lavdovski* (1893) appelle nucléoïde une tache sphérique, qui demeure après laquage du sang par l'acide iodhydrique et coloration par le violet de méthyle.

*Degreiros-Rinaldi* (1916) dit que la zone claire centrale, que l'on trouve dans les érythrocytes mûrs du sang circulant des mammifères et normalement acidophiles, correspond au corps interne.

Pour juger de la question du nucléoïde, il faut tenir compte de la différence de colorabilité qui distingue la membrane et l'endosome :

La membrane est basophile, l'endosome acidophile, mais cette acidophilie n'est pas absolue; nous avons vu que Fischer (1898) avait montré que l'hémoglobine prend aussi les colorants basiques.

*Bloch* (1901) en chauffant des préparations sèches put obtenir une inversion de la coloration basophile de l'hémoglobine. Il faut rapprocher de ce fait l'observation de *Ehrlich* et de *Heitz*, qui obtiennent avec la

pyrodine, la toluidine, la phénylhydrazine, des globules rouges pourvus de granulations spéciales.

L'éosine les teint en rouge; elles se colorent vitalement. Ce sont morphologiquement de gros corps ronds. Il n'y en a d'ordinaire qu'un seul; rarement on en trouve deux.

*Huber* trouve des altérations analogues en intoxiquant les animaux avec le nitrobenzol.

*Ehrlich* pense que ces corps sont une modification analogue à celle qu'il a décrite dans les anémies graves et résultant d'une transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine. En réalité, il est vraisemblable que dans presque tous les cas les corps désignés comme corps nucléaires doivent leur existence, inexactement interprétée, aux propriétés colorantes différentes de la membrane et de l'endosome.

Sur nos préparations, nous avons toujours constaté que la coloration basophile des globules rouges apparaissait d'abord au centre du globule et pouvait facilement faire attribuer l'aspect obtenu à l'existence d'un reste nucléaire. Ces figures existaient aussi bien sur des globules phagocytés que dans quelques globules pathologiques circulants (planche fig. 25 et 7).

Nous ne chercherons pas ici à définir le corps de *Jolly*, qui, pour quelques auteurs, est un résidu chromatique, ni le « corps annelé » de *Cabot*.

II

# DESTRUCTION INTRAORGANIQUE DES GLOBULES ROUGES

*Généralité de ce processus.*

Les animaux normaux et l'homme sain possèdent des organes qui, en dehors de tout processus pathologique, détruisent les hématies du sang circulant.

Sous l'influence de causes pathogènes déterminées, la fonction de ces organes s'exagère; bien plus, des organes ou des tissus, qui normalement n'avaient pas cette propriété, peuvent acquérir le pouvoir de détruire des globules rouges (1).

## DESTRUCTION EXTRA-CELLULAIRE DES GLOBULES ROUGES

Si la généralité du phénomène de la destruction des globules rouges ne peut être discutée, le seul point

(1) Nous entendons par destruction une modification profonde de la substance des globules rouges qui aboutit à leur morcellement et à la dissolution de leurs éléments constitutifs. Ce phénomène doit être distingué de la perte des propriétés vitales des globules rouges, qui, nous le verrons plus loin, est peut-être antérieure à lui.

qui peut encore être débattu est de savoir si toujours et dans tous les cas, les globules rouges détruits le sont après englobement dans des cellules érythrophages, ou bien si ce phénomène peut se produire aussi en dehors de tout processus d'englobement intracellulaire. Cette question est assez importante pour qu'elle nous arrête ; de nombreux auteurs, avant nous, l'ont abordée et résolue de façons diverses.

La plupart d'entre eux, parmi lesquels *Rouget*, *Ehrmann*, *Naunyn* et *Minkowsky*, *Neumann*, *List*, *Löwit*, *Türck*, *Thoma*, *M. B. Schmidl*, *Latschenberger*, *Borst*, *H. Rabl*, *Browicz*, *Reich*, *Düring*, *Nardi*. admettent la destruction globulaire directe par phagocytose.

D'autres dont *Langerhans*, *Quincke*, *Skrzeczka*, *Ziegler*, *Klebs*, *Nasse*, *Mahlmann*, *Hunter*, *Biondi*, *Ribbert* et *Goldmann*, *R. Virschow*, *Lapicque*, *Heintz*, *Gauckler*, *Schilling*, *Keiffer*, *Brass*, tout en réservant une grande importance à la destruction intracellulaire des globules rouges, admettent que les érythrocytes peuvent se désagréger aussi en dehors de tout processus de phagocytose.

Il est extrêmement difficile de démontrer la destruction des globules rouges au cours de leur circulation intravasculaire.

Nous avons suivi les phases de la destruction des globules rouges répandus artificiellement dans le tissu cellulaire sous-cutané. Nous avons pensé que les formes de dégénérescence présentées par les hématies placées dans ces conditions, seraient voisines de celles que les

globules rouges prennent au cours de leur destruction en n'importe quel point de l'organisme. La détermination de l'aspect des globules en voie de dégénérescence expérimentale, permettra ainsi de donner la signification des mêmes formes trouvées au cours d'états pathologiques.

## Étude des globules rouges libres d'un hématome situé dans le tissu conjonctif.

Lorsque l'hématome est très peu considérable, ou bien s'il est produit en nappe mince, de telle sorte que le contact des éléments figurés du sang épanché soit facile avec les éléments du tissu dans lequel il s'est répandu, peu de temps s'écoule entre la production de l'hémorragie et la phagocytose de la majeure partie des globules sanguins qui la composent. Donc, on trouvera des globules rouges libres d'autant plus facilement que l'hématome sera plus volumineux et qu'il aura été examiné à une période plus récente de sa production.

En tous cas c'est sur les bords de l'hématome que l'on remarque surtout les phénomènes de la réaction cellulaire, dont l'une des formes est la phagocytose des hématies de l'hémorragie. C'est au centre de l'hématome que l'on trouve les hématies libres.

Nous avons recherché expérimentalement les modifications des globules rouges libres, survenant dans des hématomes produits par injection :

1° Du sang de l'animal en expérience.

2° Du sang d'une espèce différente de celle de l'animal dans les tissus duquel on produit l'hématome.

a) *Examen des globules rouges libres d'un hématome produit chez un animal avec son propre sang non modifié.*

Dans ces conditions les phénomènes sont différents suivant le moment où l'on observe l'hémorragie :

Dans les toutes premières heures qui suivent la production de l'épanchement, on trouve une grande quantité de globules rouges libres qui semblent absolument normaux. D'ailleurs, il est possible, soit en faisant une légère expression, suivie d'un frottis, soit en poussant une injection interstitielle d'une solution isotonique dans le tissu qui est le siège de l'hématome, de recueillir les globules épanchés qui peuvent alors être observés entre lame et lamelle. Ces globules sont souvent artificiellement déformés, mais si l'on évite ces artifices, on constate qu'ils sont sensiblement normaux.

Sur une pièce opératoire contenant des hémorragies traumatiques très récentes, nous avons constaté la présence de globules rouges absolument normaux au centre de nappes hémorragiques.

Plus tard, en même temps que le caillot s'organise, les globules libres eux-mêmes subissent des modifications importantes.

Nous ne les envisagerons pas toutes dans ce travail, dans lequel nous ne voulons décrire les déformations des globules libres qu'en tant qu'elles peuvent être rap-

prochées des phénomènes observés dans les hématies phagocytées, ou des déformations des globules rouges du sang circulant.

Si on examine les hématies libres, dans un hématome, produit 24 heures auparavant, par l'injection dans le tissu cellulaire sous-cutané du rat, de sang prélevé dans le cœur de ce même animal, on voit les aspects suivants :

Dans un fragment de tissu prélevé au niveau d'une boule d'œdème injectée avec du sérum physiologique et examiné entre lame et lamelle on distingue, au milieu de formations conjonctives variées, de nombreux globules rouges, les uns à peu près normaux, d'autres crénelés ou épineux, d'autres enfin légèrement plus petits et paraissant sphériques.

Si on laisse filtrer dans une telle préparation, une goutte d'une solution d'un colorant basique, tel que le bleu de méthylène ou le bleu de toluidine, non seulement les noyaux de nombreuses cellules se colorent, mais encore des granulations apparaissent dans quelques hématies.

Quelques globules rouges présentent en effet dans ces conditions un léger piqueté basophile disposé soit sans ordre dans l'érythrocyte, soit en son centre, ou dessinant dans son intérieur un anneau ou une étoile irrégulière.

Les érythrocytes, qui se colorent ainsi par les couleurs basiques, nous ont semblé les mêmes que ceux qui apparaissent légèrement plus petits et globuleux sur les préparations sans coloration.

Si, au lieu de laisser filtrer une goutte de solution de bleu basique sous la lamelle, on colore avec une solution de rouge neutre, on observe dans certaines hématies les mêmes granulations isolées, essaimées, ou en réseau. Mais nous devons signaler tout de suite que ces hématies granuleuses sont très rares dans les épanchements produits chez un animal avec son propre sang injecté immédiatement après le prélèvement.

*Frouin* signale qu'à la suite d'hémorragies méningées, les hématies libres, retirées par ponction lombaire deviennent épineuses, sphériques ou opaques et certaines se décolorent. Ces globules pâles ont été appelés chlorocytes ou achromatocytes par *Hayem*, et *Frouin* les assimile aux ombres de globules rouges décrits par *Ehrlich*. Enfin *Frouin* signale, au cours de ces hémorragies, la présence dans l'hématome d'hématies ponctuées.

Dans les jours qui suivent la production de l'épanchement, il nous a semblé que la proportion des hématies granuleuses était plus importante; enfin, en général, dans les hématomes de petit volume que nous avons observés, il n'y avait plus d'hématies libres 3 à 4 jours après la production de l'hémorragie.

Dans quelques cas, nous avons observé à côté des hématies granuleuses ordinaires, d'autres hématies granuleuses aussi, mais avec double contour et endosome ratatiné, d'autres enfin ne présentant que ce double contour.

Ces images, rares dans les circonstances que nous envisageons actuellement, sont plus nettes, soit sur les hématies phagocytées, soit surtout quand il s'agit du

sang d'animal étranger, injecté à un animal donné (planche fig. 1 et 12).

b) *Etude des globules libres d'un hématome produit chez un animal d'une espèce donnée avec le sang d'une autre espèce.*

Si au lieu d'examiner dans le tissu cellulaire du rat, le sang de ce même animal, on observe dans les mêmes circonstances du sang de chien injecté 24 heures auparavant, l'aspect des globules rouges libres est un peu différent.

Il existe une quantité plus considérable de globules rouges granuleux, et les formes globulaires à double contour sont également plus abondantes.

Si au lieu d'injecter ce sang de chien immédiatement dans le tissu cellulaire du rat, on le conserve plus ou moins longtemps dans un vaisseau séparé de l'animal et ligaturé à chacune de ses extrémités, puis qu'on l'injecte, les altérations des globules rouges libres sont peut-être encore plus apparentes. Mais les nuances qui séparent les résultats de ces expériences sont trop légères pour nous permettre d'être absolument affirmatif dans l'exposé du déterminisme de ces faits, qui pourraient aussi différer suivant les variations individuelles des animaux en expérience. Nous en dirons autant des résultats que nous ont fournis les globules de chien injectés à des rats vaccinés par injection intrapéritonéale de sang de chien et dont le sérum contenait des hémolysines de globules de chien, décelables *in vitro*.

Cependant, nous pensons qu'en général dans un hématome produit par l'injection à un animal de globules d'une espèce zoologiquement éloignée, les globules sont plus rapidement détruits et phagocytés que les globules de la même espèce ou d'une espèce voisine injectés dans les mêmes conditions.

Par exemple, si l'on injecte au rat des globules de batracien, même quelques heures après l'injection, on constate une fragmentation rapide et intense de ces débris que très vite on ne retrouve plus en dehors des macrophages.

Des phénomènes à peu près identiques se passent si on injecte au lieu des globules rouges de batracien, des stromas globulaires de mammifère.

Dans le but de diminuer la résistance des globules rouges qui devraient être résorbés dans un hématome, nous avons pensé à altérer le sang d'un animal en l'intoxiquant par le plomb, puis à provoquer avec ce sang des hématomes.

Dans ces conditions, la plupart des globules rouges de l'hémorragie sont granuleux et présentent des caractères, très voisins d'ailleurs, des globules rouges granuleux qui existent dans la circulation en cas de saturnisme chronique (planche fig. 26 et 30).

La même polychromatophilie et la même poïkylocytose se rencontrent aussi bien au niveau de l'hématome que dans les vaisseaux de l'animal intoxiqué. Mais il nous a semblé que la proportion des éléments anormaux était plus grande dans le sang de l'hématome que dans la circulation de l'animal dont provenait le sang altéré.

De ces quelques observations, il semble résulter que deux modifications importantes peuvent être observées, au moyen d'une simple coloration vitale dans les hématies libres d'un hématome. Ce sont : la présence d'un double contour dont nous avons étudié la signification en traitant de la membrane globulaire et l'existence de granulations dont nous avons plus haut cherché à déterminer aussi la signification.

Plus loin, lorsque nous étudierons les diverses colorations léthales, nous verrons qu'une troisième modification peut être signalée : la polychromatophilie ou même la réaction basophile.

### Colorations léthales.

Si, au lieu d'examiner directement, après colorations vitales, les hématies libres des épanchements sanguins, on s'adresse pour les étudier à des pièces fixées, on constate sur les coupes la présence vers le centre de l'hématome de globules rouges en nappe plus ou moins épaisse, pressés les uns contre les autres, qui en général sont nettement acidophiles. Ces hématies libres, que d'ailleurs nous ne retrouvions plus au bout de deux jours, n'offraient ni réaction basophile du centre, ni polychromatophilie, et nous n'avons pas pu déceler à leur niveau la présence du fer libre.

Dans des hématomes anciens que nous avons surtout observés sur des pièces opératoires, il nous a semblé que les hématies libres se décoloraient et que sans prendre

une réaction basophile, ni sans laisser diffuser un pigment donnant la réaction microchimique du bleu de Prusse, elles devenaient peu à peu moins aptes à se teindre par les couleurs acides.

Nous venons de voir que dans les hématomes, en dehors de tout processus de phagocytose globulaire, les globules étaient voués à une destruction progressive, tant du fait de leur destinée normale, qui doit en tous cas aboutir à leur déchéance, que du fait de l'influence du milieu anormal dans lequel ils sont placés. Nous n'avons pas insisté sur ces phénomènes, nous bornant à les signaler; mais nous pensons que par quelques aspects ils doivent rappeler ce qui se passe dans le sang circulant, et qu'en tous cas ils sont vraisemblablement un premier temps de la désagrégation qui s'achève dans les macrophages.

## DESTRUCTION INTRACELLULAIRE DES GLOBULES ROUGES

En général, les érythrocytes sont détruits à l'intérieur de cellules spéciales; mais des éléments cellulaires qui normalement n'ont aucun pouvoir de destruction des hématies peuvent l'acquérir également dans certains cas.

Les cellules de Kupffer sont parmi ces derniers éléments. Elles ont été étudiées à ce point de vue par Mlle *Asvadourova*; ces cellules sont pour *Browitz*, *Heintz* et *Nathan*, l'état actif phagocytaire des cellules endothéliales ordinaires, qui en sont la forme de repos. Le foie humain peut également contenir au cours des cirrhoses hépatiques des cellules bourrées de débris d'érythrocytes.

Les cellules du réticulum splénique peuvent de même se charger de restes de globules rouges.

*Claude* et *Mlle Loyez* ont constaté la transformation des éléments névrogliques en macrophages qui se remplissent de granulations d'origine sanguine.

*Schaeffer* (Thèse, 1910) reconnaît aux éléments granulo-graisseux qu'il qualifie d'hématogènes, gliogènes

et histogènes, trois origines : leucocytaire, névroglique et conjonctive.

*Claude* et *Mlle Loyez* signalent la présence de pigment ferrugineux dans l'endothélium de certains capillaires avoisinant les foyers d'hémorragie cérébrale, pigment déposé non pas à l'état diffus, comme dans certaines artères athéromateuses et calcifiées, mais en grains.

Les cellules géantes peuvent, elles aussi, devenir érythrophages.

*Frouin* (1904) signale que les cellules qui tapissent les espaces méningés peuvent acquérir le pouvoir d'englober des globules rouges épanchés.

Tous ces faits, et une foule d'autres que nous ne pouvons tous rapporter, montrent que la propriété d'englober des érythrocytes, ou leurs débris, n'appartient pas à une espèce cellulaire unique.

**Destruction des globules rouges à l'intérieur des macrophages. — Possibilité de la production de ce phénomène dans les organes les plus divers.**

En général, les globules rouges se détruisent à l'intérieur d'éléments cellulaires particuliers qui prennent le nom de macrophages.

Ces cellules, qui existent normalement dans les organes où se détruisent les hématies, peuvent aussi apparaître en n'importe quel point du corps.

De nombreux auteurs, comme par exemple *Kousnetzov* les ont décrites dans la rate. Les phagocytes de cet

organe renferment 1 à 5 globules rouges. *Kousnetzov* a pu observer sur la platine chauffante l'englobement des hématies et même leur fragmentation en boules grandes et petites. Nous-même avons constaté sur le rat, après intoxication lente par le plomb, une hypertrophie énorme de la rate, dans laquelle se produit une intense destruction d'érythrocytes. On trouve alors dans ce viscère tous les stades de la destruction des globules rouges depuis leur englobement jusqu'à leur transformation en pigment ocre. Or, normalement, les macrophages destructeurs d'hématies sont extrêmement rares dans la rate des petits rongeurs et notamment dans la rate du rat. Leur apparition coïncide avec les déformations globulaires du sang circulant produites par l'intoxication.

De nombreux auteurs ont signalé la présence de macrophages chargés de globules rouges phagocytés dans les branches intrahépatiques de la veine porte.

*Riess et Litten* ont trouvé des phagocytes érythrophages dans la moelle des os normale ; ils ont décrit les mêmes éléments cellulaires de la moelle au cours de l'anémie pernicieuse. *Grohe* a également trouvé des phagocytes globulaires dans la moelle des os. *Asler* a vu les globules rouges englobés par ces phagocytes de la moelle des os à tous les stades de la dégénérescence jusqu'à la transformation en pigment brun.

Des macrophages analogues s'observent dans les organes lymphoïdes. *Rawitz* a vu de grandes cellules avec enclaves globulaires dans les glandes lymphoïdes du singe. *Hogger* a trouvé dans les follicules lymphoïdes

de l'intestin après hémorragie, des phagocytes chargés de globules rouges plus ou moins détruits.

En dehors des organes que nous venons de citer, où la présence des érythrophages est la plus commune, on a signalé la présence de ces cellules au niveau de tous les points où se produit une destruction abondante de globules rouges et notamment au niveau des anciens foyers d'hémorragie. *Sabrazes et Muratet* (1903) ont trouvé des macrophages dans les hémorragies méningées et ont décrit l'aspect des érythrocytes englobés. *Frouin* (1904) a retrouvé les mêmes éléments et en plus des globules, il a trouvé dans les macrophages, des granulations d'hématoïdine, des débris nucléaires leucocytiques et des vacuoles.

*Mlle Loyez et Claude* signalent la présence de cellules macrophages contenant les unes du pigment ocre, les autres de l'hématoïdine. Nous-même avons fréquemment trouvé dans des coupes de pièces très diverses la présence de macrophages chargés de débris globulaires. Au niveau de foyers de fractures, dans des tumeurs osseuses ou cartilagineuses, sur de nombreuses coupes de néoplasmes dans des hématomes enlevés chirurgicalement, nous avons trouvé des cellules chargées les unes de pigment ocre, les autres remplies de granulations ne donnant ni une réaction basophile comme les boules de pigment ocre, ni une réaction acidophile comme les globules rouges normaux.

A côté des macrophages chargés de l'un et de l'autre pigment, nous avons vu de nombreux érythrocytes libres.

Il ne nous a pas été permis de préciser si les pigments précités étaient formés en dehors des macrophages et phagocytés ensuite, ou s'ils dérivaient de globules englobés directement et transformés ensuite par le protoplasma des phagocytes.

La destruction des érythrocytes se fait donc surtout dans des cellules spéciales qui appartiennent à la grande catégorie des macrophages et que *Lintvarev* appelle érythrophages.

Cette phagocytose des globules rouges par les phagocytes des tissus est assez voisine du processus d'englobement et de digestion des mêmes érythrocytes par les amibes pathogènes de l'intestin.

*Armand Dehorne* (1919) a décrit à l'intérieur du granuloplasma d'*Entamœba histolytica* des enclaves globulaires contenues dans des vacuoles, et qui se résolvent en aiguilles cristallines, dont l'auteur ne peut déterminer la nature.

Nous regrettons qu'il n'ait pas recherché à leur niveau la présence du fer pour essayer de voir leurs rapports avec les pigments du sang.

### Origine et nature des macrophages.

Leur origine est encore discutée; quelques auteurs en font des cellules épithéliales plus ou moins dégénérées, *Kodis* les appelle leucocytoïdes, décrit à leur intérieur des enclaves variées, mais les considère comme des cellules épithéliales transformées, qui deviennent migra-

trices, et émigrent dans le tissu conjonctif sous-jacent.

*Jarisch* étudiant les mêmes cellules, en fait également des éléments d'origine épidermique *Reichenow* considère aussi ces corps comme des cellules épithéliales dégénérées et fait des enclaves qu'elles contiennent des produits de leur dégénérescence. *Fischel* note dans l'épiderme de *Rana* des boules colorables par le rouge neutre; elles ne sont cependant pas une preuve de la fonction phagocytaire des cellules épidermiques, car leur nature, différente des boules d'origine hématogène des cellules mûriformes, a été démontrée par Mlle *Asvadourova*.

Mais la plupart des auteurs regardent les macrophages intra-épidermiques, comme des éléments conjonctifs pouvant, il est vrai, dans certains cas, émigrer entre des cellules épithéliales et donner l'apparence de cellules d'origine épithéliale.

*Rabl* décrit dans la couche profonde de l'épithélium des cellules qui contiennent des corpuscules de forme variée, colorés soit par les réactifs nucléaires, soit par les réactifs protoplasmiques. Il regarde ces corpuscules comme des restes de globules rouges phagocytés, en s'appuyant sur la présence de globules rouges avérés à l'intérieur de certaines cellules situées dans l'épiderme. Quant à la nature de ces cellules, *Rabl* en fait des leucocytes, qui après avoir englobé des globules rouges sortis des vaisseaux, ont pénétré dans l'épithélium. *Prowazek* appelle ces cellules leucocytoïdes, comme *Kodis*, sans en faire comme ce dernier auteur des cellules d'origine épithéliale. *Ogneff* a également décrit

chez l'axototl et le cyprin doré des leucocytes remplis de pigment.

## Description des macrophages.

Le Professeur *Prenant* (1909) a décrit comme il suit les cellules rondes ou leucocytoïdes des auteurs précédents.

Elles sont remarquables par la présence dans le cytoplasma de boules volumineuses, colorables à l'état vivant par le rouge neutre et ortho et métachromatiquement par le bleu de méthylène.

Le contour de la cellule est tantôt arrondi et limité par une membrane, à l'intérieur de laquelle les boules sont contenues comme dans un sac, tantôt la surface de la cellule est irrégulièrement framboisée, bosselée par les boules qui remplissent le corps cellulaire. Ces boules sont d'origine globulaire, incontestablement, et proviennent d'érythrocytes phagocytés et transformés.

Ces cellules que le Professeur *Prenant* nomme *mûriformes* ne sont autres que des leucocytes particuliers, doués d'un extraordinaire pouvoir phagocytaire.

Les érythrophages peuvent contenir soit des globules rouges entiers (érythrophages proprement dits), soit des corps ou cristaux résultant de la désagrégation de ces globules ou de la fragmentation de l'hémoglobine. Ces corps peuvent être des grains d'hémosiderine ou pigment ocre et les macrophages qui les renferment peuvent être appelés « ocrocytes » (*Prenant*). Ou bien ce peuvent être des cristaux d'hématoïdine, comme dans cer-

tains foyers hémorragiques (*Claude et Loyez*). Ou enfin on peut avoir affaire à des cristaux spéciaux, tels que ceux que *Pétrone* (1908) obtint en traitant le sang par l'alcool acide, et qui se présentent alors sous forme d'aiguilles jaunes brunâtres (hématopurpurine de l'auteur).

*Mlle Asvadourova*, qui a également étudié la constitution des cellules muriformes; affirme aussi leur origine leucocytaire; elle dit que leur faculté migratrice explique leur ubiquité, et remarque qu'elles se trouvent surtout là où se sont produits des extravasats et qu'elles phagocytent les érythrocytes altérés.

Il est fort probable que la propriété d'englober des érythrocytes n'exclut pas pour ces éléments la possibilité de phagocyter d'autres particules solides.

*Schumacker* dit que ces phagocytes sont omnivores, qu'on y trouve entre autres éléments des corpuscules petits et ronds qui se colorent fortement en violet et qui sont des restes de noyaux, identiques aux corps tingibles de Flemming.

*Rawitz* a décrit dans ces cellules la formation de « corpuscules homogènes » qu'il croit être l'indice d'une dégénérescence de ces éléments. *Schumacker* fait d'ailleurs de ces corpuscules homogènes des dérivés de globules rouges.

En injectant une poudre colorée dans le tissu cellulaire, nous avons vu les grains colorés, englobés par des éléments semblables aux érythrophages.

En admettant comme *Schumacker* que les macrophages sont omnivores, on peut très bien supposer l'existence à l'intérieur de ces cellules, en plus des

globules rouges, de toutes sortes de particules, dont les corpuscules homogènes de Rawitz ne sont qu'une variété.

Dans la moelle des os et dans la rate d'embryons, *Cesaris-Demel* trouve des corpuscules simples ou doubles, inclus dans les macrophages, mais il ne dit rien sur leur origine possible.

*Ferrata* dit que tous les mononucléaires peuvent présenter les enclaves en question, que *Cesaris-Demel* avait d'ailleurs vues aussi dans le sang frais.

*Lintvarev* se rangeant à l'avis de *Schumacker*, dit que les érythrophages sont de véritables phagocytes dans le sens de *Metchnikoff*, qu'ils peuvent englober des globules rouges, de l'encre de Chine, des grains de charbon ou de pigment, du carmin, la plasmodie de la malaria, des bacilles tuberculeux, des tréponèmes. Dans un cas de tuberculose de la rate, il ne vit pas de cellules géantes, mais des tubercules entourés de macrophages, bourrés de globules rouges et disposés sur plusieurs rangées ininterrompues. Ce sont pour *Lintvarev* des phagocytes à tout faire.

**Protoplasma et enclaves des érythrophages.**

Nous avons vu dans les préparations fraiches, les érythrophages bourrés de boules colorables par le rouge neutre et même par le bleu de méthylène. Sur les préparations fixées et colorées, on peut parfois distinguer entre ces boules, dans certains éléments, un protoplasma qui semble homogène et de réaction neutrophile.

Dans quelques cas, il est même possible de voir ce protoplasma envoyer des prolongements qui vont s'appliquer contre les faisceaux conjonctifs voisins de l'érythrophage; ce sont des pseudopodes que l'ectoplasme de la cellule envoyait au contact des éléments entre lesquels elle s'insinuait, et qui ont été surpris dans leur forme par une fixation heureuse.

A l'intérieur de cet hyaloplasma, nous connaissons l'existence d'enclaves plus ou moins volumineuses; certaines d'entre elles, très fines, permettent de désigner la portion centrale des macrophages qui les renferment sous le nom de granuloplasma.

L'aspect que prennent les débris globulaires colorables par le rouge neutre, se résolvant en grains extrêmement fins, est très comparable à celui des vacuoles décrites par *Dubreuil* dans les mononucléaires du sang, de la lymphe ou des séreuses. Ces grains peuvent être assimilés à de véritables plastes, sur lesquels s'étaient fixées des boules d'origine exogène provenant des globules rouges phagocytés, mais qui après destruction de ces éléments restent comme le support de ces enclaves d'origine externe.

Ce serait là un phénomène inverse de celui des enclaves d'origine endogène dont les granula d'Altmann sont le substratum.

Nous avons essayé, en surfixant des pièces soit au moyen du bichromate de potassium, dans lequel nous laissions nos pièces plusieurs semaines, soit en laissant les fragments de tissus à examiner dans le liquide de Flemming pendant 8 à 15 jours, de voir si le protoplasma

des macrophages contenait des formations comparables à un chondriome. Nos essais n'ont pas été couronnés de succès.

M. *Diwani*, avant nous, avait poursuivi des recherches identiques dans le laboratoire du Professeur Prenant, et il n'était pas arrivé non plus à identifier avec des mitochondries les granulations qu'il voyait.

*G. Dubreuil*, en colorant les grands mononucléaires du sang circulant par le rouge neutre, trouve leur protoplasma bourré de vacuoles, que le rouge neutre colore intensément. Dans la lymphe du canal thoracique, *Regaut et Dubreuil* trouvent des leucocytes et des mononucléaires, dont le protoplasma contient des vacuoles colorables par le rouge neutre, au point d'occuper dans les mononucléaires le cytoplasma tout entier, à l'exception d'une mince zone périphérique. *Dubreuil* a fixé ces vacuoles au moyen de l'acide osmique et il trouve à leur intérieur un grain de ségrégation. Examinant les rapports des mitochondries, des vacuoles et des grains de ségrégation, *Dubreuil* ne précise aucun des points qui pourraient rapprocher ou différencier ces formations.

*Hammar* soutient que dans toutes ces espèces de leucocytes il se forme, quand le sang est conservé en dehors du corps, des granules qui se distinguent des granulocytes et qui sont des granules lipoïdes d'une espèce spéciale se produisant, pendant tout le temps que la cellule est encore vivante, au moyen d'une autolyse préléthale. Ces granulations se trouvent aussi dans l'organisme vivant à l'intérieur de nombreux lymphocytes et mononucléaires du sang frais et normal.

Ces granulations sont très fragiles: elles sont, dit *Hammar*, colorables vitalement en pourpre par le brillant Chesyl-Blau.

*Schridde et Arnold* ont coloré par le rouge neutre des granulations dans les éléments mononucléés du sang. *Arnold* a coloré de fines granulations dans les lymphocytes de la moelle osseuse par le rouge neutre et le bleu de méthylène. *Schulemann*, injectant du Trypan-Blau à des animaux vivants, trouve dans les grands mononucléaires des granules bleus. Les macrophages d'un exsudat péritonéal se colorent vitalement de la même façon, ainsi que ceux des glandes hémolymphatiques. *Meves*, *Schridde* et *Arnold* ont retrouvé ces grains après fixation par le Müller-formol et coloration par la méthode d'Altmann.

## Noyau des Érythrophages.

La plupart des macrophages contiennent un noyau, mais la présence de ce noyau n'est pas constante, et après nous être assuré que nous n'avions pas commis l'erreur de prendre pour des éléments anucléés des cellules coupées de telle sorte que le noyau ne soit pas dans le plan de la préparation, nous pouvons écrire qu'assez souvent les érythrophages sont anucléés.

Ce fait d'observation avait déjà été signalé par d'autres auteurs.

*Lintvarev* étudiant les érythrophages dans la rate d'un homme mort de maladie de Banti, dit que dans la

pulpe splénique les noyaux de ces cellules ne se laissent pas colorer pour la plupart, et disparaissent. On rencontre aussi des éléments anucléés dans les sinus sanguins et dans les veines spléniques. De même, dans les capillaires portes, *Lintvarev* a trouvé de très nombreux érythrophages anuclées en voie, dit-il, de désagrégation.

Les gros érythrophages, ceux qui sont gorgés d'hématies, ne sont pas les seuls qui soient anucléés; on rencontre de petits érythrophages contenant 1 à 2 granulations seulement, peu volumineux et dépourvus de noyau.

*Schumacker* a également observé des macrophages sans noyau. Il dit que les macrophages sans noyau sont incapables de digérer les érythrocytes qu'ils contiennent, qui sont repris par d'autres macrophages nucléés. *Rawitz*, qui a également décrit les processus de la disparition du noyau des phagocytes, a signalé ceux de la disparition de la cellule même. Il est banal d'admettre que les cellules sans noyau sont des cellules mortes, vouées à la destruction et que leur contenu subira une nouvelle phagocytose.

*Rawitz* a vu que les vacuoles qui contiennent les globules rouges phagocytés peuvent éclater et mettre les globules contenus en liberté. *Israel* et *Pappenheim* disent à ce propos, que depuis que *Virchow* a introduit dans la science les expressions de nécrose et de nécrobiose pour désigner la cessation des processus vitaux dans les tissus, les notions de nécrose et de nécrobiose ont dû être un peu modifiées à la suite des recherches

faites dans ces derniers temps. On désigne par nécrose le processus dans lequel la mort du tissu survient sans modifications préalables décelables par nos moyens d'investigation, et on nomme nécrobiose, celui où la mort est précédée d'altérations reconnaissables.

Avec les auteurs précités, nous pouvons admettre que la destruction du macrophage est précédée en général par la disparition de son noyau, et que dans la majorité des cas, il y a nécrobiose de l'érythrophage. Lorsque le noyau existe, nous l'avons toujours trouvé unique, contrairement aux auteurs qui disent que les cellules mûriformes peuvent contenir deux ou plusieurs noyaux.

*Reuter*, par exemple, dit avoir vu dans ces cellules un ou plusieurs noyaux. *Lintvarev* dit que ces éléments sont en général mononucléés, mais qu'ils peuvent contenir plusieurs noyaux (2-3 et même davantage). *Schumacker* aussi prétend que les macrophages phagocytaires de globules rouges contiennent 1-2 noyaux, rarement 3 ou plus.

Pour élucider ce point, nous avons entrepris quelques expériences, qui expliquent peut-être l'interprétation des auteurs mentionnés.

Nous avons injecté, dans le tissu cellulaire sous-cutané de rats blancs, de la poudre de carmin finement broyée et maintenue en suspension dans du sérum physiologique; vingt-quatre heures après l'opération, nous avons sacrifié l'animal et examiné le tissu siège de l'injection.

Sur des préparations non fixées, examinées directement sans coloration, après avoir seulement pratiqué à

l'endroit injecté une boule d'œdème; et par ce moyen dissocié quelque peu les éléments, nous avons pu voir de nombreux macrophages bourrés de grains de carmin.

En faisant filtrer dans une telle préparation une goutte d'une solution de vert de méthyle, de bleu de méthylène ou de toluidine, il nous a été facile de colorer le noyau réniforme des phagocytes gorgés de grains de carmin.

Nous avons fixé des fragments de tissus injectés de carmin; les coupes de ces blocs, montées sans coloration, laissent aussi voir de nombreux grains de poudre rouge.

En colorant de telles coupes par l'hématoxyline ou par des colorants basiques, tels que le bleu de méthylène ou le bleu de toluidine, ou par l'hématéine-éosine, nous avons obtenu des aspects assez semblables à celui que donne une préparation de globules de pus. Au premier abord, toute la coupe semble remplie de cellules ressemblant à des polynucléaires de grosseur variable avec des noyaux plus ou moins lobés. Mais en parcourant toute la préparation, surtout si on l'a laissée peu de temps dans les colorants, il est possible de voir que certains des soi-disant noyaux des éléments qui nous semblaient polynucléés sont colorés en rouge; on y reconnaît alors les grains de carmin vus sur d'autres préparations.

Il en résulte que les grains de carmin injectés se colorent par les réactifs basiques nucléaires et peuvent quand on n'est pas averti être confondus avec des noyaux.

Il est probable que d'autres corps étrangers pulvérulents prennent aussi, lorsqu'ils sont phagocytés par les macrophages ces aspects pseudo-nucléaires, et sans vouloir étendre la portée de ce petit fait observé par nous, nous pouvons supposer que les macrophages polynucléés observés par les auteurs précédents sont peut-être des macrophages qui, en outre des globules rouges, ont phagocyté quelques corps étrangers, peut-être même des noyaux de cellules détruites qui, sur les coupes donnent à ces phagocytes l'apparence d'éléments multinucléés.

Nous admettrons donc que dans la très grande majorité des cas les macrophages sont des cellules mononucléés, mais que quelquefois ils peuvent perdre leur noyau.

Lorsqu'il existe un noyau, celui-ci est en général réniforme, quelquefois ovalaire, d'autres fois en croissant. Son volume est le plus souvent un peu supérieur à celui d'un globule rouge, il présente une ou plusieurs granulations nucléolaires. Rarement, on rencontre le noyau au centre du macrophage ; en général, il est relégué sur l'un des bords, ou même confiné en un point renflé de de l'élément cellulaire.

*Examen des macrophages entre lame et lamelle.*

Pour examiner les macrophages en dehors des tissus nous avons eu recours à l'artifice suivant :

Nous avons provoqué un hématome léger en traumatisant l'extrémité de la queue d'un rat. Puis quelques jours plus tard, nous avons recueilli entre lame et

lamelle une goutte de sang ainsi épanché et observé très aisément les cellules bourrées de globules rouges ou de leurs débris, ainsi que les autres éléments de l'épanchement.

Les macrophages ainsi examinés prennent les formes les plus variées et apparaissent nettement comme des éléments migrateurs libres. Certains de ces éléments sont gros, globuleux; lorsque des courants se produisent entre la lame et la lamelle, ils roulent dans le champ de la préparation en montrant leurs différentes faces bourrées par les enclaves globulaires qu'ils contiennent.

Parfois ils sont allongés, ou aplatis, mais en tous cas, leur forme et leur taille sont extrêmement variables.

Si on fait passer une goutte d'une solution de bleu de méthylène ou de bleu de toluidine entre la lame et la lamelle, on voit au bout de peu de temps les noyaux de presque tous les macrophages se colorer, tandis que les enclaves globulaires restent claires.

Il est possible de distinguer dans certains macrophages des globules rouges qui présentent à leur intérieur quelques granulations basophiles.

Nous avons refait des préparations semblables, en les colorant par une goutte d'une solution de rouge neutre dans du sérum que nous faisions arriver entre la lame et la lamelle, au contact de la goutte de sang à examiner. Dans ces conditions, les macrophages apparaissaient bourrés de débris globulaires colorables par le rouge neutre comme sur nos préparations obtenues avec les boules d'œdème.

En général, les noyaux restaient incolores, cependant, quelquefois, le colorant imprégnait certains noyaux de macrophages, que nous avons considérés pour cette raison, comme des cellules mortes (planche fig. 37 et 38).

## Etude très sommaire des rapports des macrophages avec les autres éléments du tissu conjonctif.

Nous serons d'autant plus bref sur cette question que ignorance est plus grande.

Il semble que les macrophages sont des éléments migrateurs; mais jusqu'à quel point toute cellule conjonctive ne peut-elle pas devenir migratrice?

Nous ignorons absolument si les macrophages qui se développent autour d'un foyer hémorragique naissent aux dépens des éléments cellulaires existant dans la région ou s'ils sont apportés de loin.

Nous avons imaginé des expériences pour chercher à résoudre cette question. Elles ont consisté à injecter en un point de l'organisme certaines poussières, qui captées par des macrophages, signalent ainsi ces derniers. Puis nous avons déterminé un peu plus loin des hématomes, pour voir si les premiers macrophages bourrés de poussières, et ainsi reconnaissables, iraient vers le lieu où il y avait des globules à englober.

Ces expériences ne nous ont donné aucun résultat net.

Dans la rate, *Lintvarev* trouve les macrophages surtout au niveau des corpuscules de Malpighi et il

signale en ces points de nombreuses mitoses des cellules lymphoïdes. Il en conclut que les macrophages proviendraient des corpuscules de Malpighi de la rate par voie de multiplication et d'hyperthrophie des éléments lymphoïdes; ce serait dans cette fonction que résiderait le rôle principal des corpuscules de Malpighi.

Au pourtour des foyers hémorragiques qui se produisent dans les conditions les plus diverses, en particulier en concomitance avec des fractures osseuses suivies de régénérescence que nous avons étudiées ailleurs, nous avons souvent trouvé des amas cellulaires très denses qui formaient comme une sorte de manchon autour du lieu où se produisaient les phénomènes de résorption ou d'édification. Ces cellules étaient en rapport avec des vaisseaux nombreux et aussi avec des éléments cellulaires participant intimement aux processus de remaniement que nous montraient nos coupes. Or si les mitoses n'étaient pas exceptionnelles dans les amas de cellules conjonctives qui formaient les manchons précités, ces figures étaient trop rares pour admettre que toutes ces cellules étaient nées sur place.

Cette question de la provenance des éléments conjonctifs, quels qu'ils soient, se confond avec celle des rapports de ces éléments les unes avec les autres et elle est aussi obscure que cette dernière.

La coexistence de certains éléments sur la même préparation ne permet pas d'en déduire leur parenté. L'expérimentation emploie des méthodes trop grossières pour que l'histologie ait pu en tirer des conclusions certaines et de là vient l'imprécision de ses résultats

et le grand nombre de théories en cours pour expliquer le moindre fait. L'emploi de techniques histologiques de plus en plus fines a été jusqu'à présent la seule méthode que les histologistes aient mise en œuvre pour saisir des caractères de similitude ou de dissemblance cachés.

Cependant nous ne nous sommes pas arrêté à l'étude des formes cellulaires. Nous avons essayé de jalonner l'évolution qui les reliait les unes aux autres en multipliant les aspects successifs du même phénomène évolutif.

*Goldzieher* (1912) avait déjà étudié expérimentalement la résorption des hématies par les macrophages au moyen d'injections intrapéritonéales de sang hétérogène.

Nous avons vu que l'un des meilleurs moyens d'étudier les phases successives des processus histologiques de la destruction intracellulaire des globules rouges était d'observer à intervalles réguliers ce qui se passe au cours de la résorption des hématomes du tissu conjonctif.

L'étude de ces phénomènes de résorption hématique, si fréquents et d'apparence si banale est facilitée par ce fait que l'on peut provoquer des épanchements sanguins dans des conditions nettement déterminées et les examiner au moment jugé opportun.

## ETUDE DES GLOBULES ROUGES ET DES DÉBRIS GLOBULAIRES INCLUS DANS LES MACROPHAGES

### Etude des macrophages colorés vitalement par le rouge neutre.

Au lieu de colorer entre lame et lamelle un fragment de boule d'œdème faite avec du sérum non coloré au niveau d'un hématome, nous injectons dans une tache ecchymotique, développée 24 heures après la production de l'hématome une solution de rouge neutre dans du sérum à 9 p. 1000. Si nous examinons entre lame et lamelle une parcelle de cette boule d'œdème dans une goutte de notre solution colorante, nous obtenons des images colorées vitalement des éléments des tissus ainsi préparés.

Nous n'insisterons pas sur la description des mastzellen volumineuses, ovalaires ou réniformes, qui se voient alors avec une netteté parfaite. Ailleurs nous avons décrit les cellules mûriformes, dans leurs caractères généraux, mais nous devons préciser maintenant la description des corps qu'elles contiennent.

On remarque au pourtour de l'épanchement sanguin,

entre les faisceaux conjonctifs ou musculaires, des macrophages de taille très variable.

Les uns, peu volumineux, ne contiennent qu'un globule rouge ou seulement uu débris globulaire arrondi, mais de taille inférieure à celle d'un globule normal. D'autres contiennent 2, 3, 10, 20 globules, et certaines cellules mûriformes, très grosses, renferment une véritable grappe de globules rouges aux stades les plus différents de la dégénérescence.

Sur les préparations colorées par le rouge neutre, un fait attire dès l'abord l'attention.

Tandis que la plupart des globules rouges libres ne sont pas colorés par le rouge neutre et restent jaunes verdâtres, l'immense majorité des globules ou débris globulaires contenus dans les macrophages apparaissent comme autant de boules rougeâtres dont la teinte est d'autant plus foncée que la solution de rouge neutre qui a servi à faire la boule d'œdème était plus concentrée (planche fig. 2 et 4).

## Variation de colorabilité des enclaves d'origine globulaire.

Cependant, dans une même préparation, la nuance des globules ou débris globulaires inclus varie d'une boule à l'autre, depuis le rouge brique le plus intense jusqu'à une coloration jaune rosée assez discrète.

Il ne semble d'ailleurs pas que l'on puisse dire que les boules de même grosseur se colorent de la même façon, ni que toutes les boules, quelle que soit leur

grosseur, contenues dans un même macrophage aient la même teinte; les variations de colorabilité semblent indépendantes de ces deux conditions (planche fig. 2, 5, 6).

Pour *Metchnikoff* (1896) la colorabilité des corps phagocytés serait sous la dépendance de leur état de vie ou de mort.

Les corps morts se colorent fortement, tandis que ceux qui restent vivants ne prennent en général pas le colorant; il ajoute que lorsque les substances vivantes se colorent dans une cellule phagocytaire, elles peuvent se décolorer en en sortant, tandis que les substances mortes restent colorées.

*Plato et Richter* étudiant les conditions de la colorabilité par les colorants vitaux, disent que la coloration vitale des éléments inclus dans une cellule dépend d'abord de la vie de la cellule qui contient ces granulations, et ensuite de la situation intracellulaire des corps colorables. Ce n'est que dans le granuloplasma ou endoplasma que le corps phagocyté se colore, tandis qu'il se décolore dans l'hyaloplasma périphérique ou exoplasma du leucocyte. C'est pourquoi, si l'on fait sortir de la cellule les corps colorables, ils se décolorent en quelques secondes

## Signification de la colorabilité par un colorant vital des globules rouges phagocytés.

Tout d'abord une question se pose :

Les globules rouges, ainsi mis en évidence, ont-ils une vitalité égale à celle des globules libres non colorés?

C'est là, au concret, la question de savoir si la matière vivante est vitalement colorable?

*De Beauchamp* dit que la définition d'une coloration vitale reviendrait à faire celle de la vie. *Henneguy* (1898) nie la colorabilité de la matière vivante.

On peut admettre que tout élément cellulaire dont le noyau se colore est un élément mort. Nous verrons plus loin, quelle conséquence on peut tirer de ce fait, lorsque nous décrirons certains globules rouges de la circulation des batraciens.

*De Beauchamp* dit que certains aliments se colorent à un certain stade de leur digestion et ne se colorent plus dès leur sortie de la vacuole. Il ajoute que les colorants vitaux colorent plus intensément des enclaves à une certaine période de leur évolution (le *neutral rot* en particulier).

Il est possible que les colorations par les colorants vitaux de certains éléments des corps phagocytés soient le fait de la superposition de deux colorations, l'une léthale, l'autre vitale. Nous avons en effet observé le fait suivant :

Dans l'intérieur de certains globules rouges se forment des granulations colorables par les colorants ordinaires surtout basiques, granulations qui se colorent également par les colorants vitaux.

Or, lorsque de tels globules rouges sont phagocytés, l'ensemble du globule est coloré vitalement et en plus on distingue dans son intérieur la coloration léthale des grains que nous avons signalés; il en est de même de certaines cellules mortes dont les noyaux se colorent

léthalement à l'intérieur de l'enclave, elle-même colorée vitalement.

Tous ces faits démontrent surtout, que la coloration vitale ne dépend pas de la vie de l'enclave colorée. Ainsi *De Beauchamp* signale que lorsque la cellule phagocytaire meurt, les grains colorés vitalement peuvent se décolorer; il ajoute que certaines enclaves se colorent d'autant plus intensement que la cellule phagocytaire en triomphe davantage.

Pour de nombreux auteurs, les corps qui se colorent vitalement dans une cellule vivante ne feraient pas partie de la substance de cette cellule, mais y seraient seulement contenus. C'est pourquoi *Galeotti* dit que ne se colorent vitalement dans une cellule que les inclusions étrangères à cette cellule.

Pour *Ehrlich*, peuvent se colorer aussi les granulations, produits de l'échange nutritif de la cellule. Dans cet ordre d'idées, *De Beauchamp* dit que toute la série des formations qui se présentent sous la forme de grains ou de gouttelettes se colorent par les colorants-vitraux; le neutralrot est par excellence une « granulafärbung ». Il ajoute que les vacuoles se colorent en général, les graisses et les réserves hydrocarbonées le plus souvent, de même que les grains de sécrétion ou de ségrégation.

*Plato* croit que la coloration de vacuoles et de parties structurales prenant activement part aux fonctions de la cellule n'est pas démontrée.

Pour *Arnold*, les granula mêmes, qui, pour la majorité des auteurs, font partie intégrante de la cellule, se colorent vitalement.

*De Beauchamp* dit au contraire qu'il n'est pas sûr que les mitochondries, nebenkern, ergastoplasme et autres formations se colorent vitalement. Faisant allusion ici aux expériences faites au Laboratoire d'histologie de la Faculté de Médecine de Paris sous le contrôle du Professeur Prenant, par M. Turchini et non encore publiées, nous faisons toutes les réserves qu'il convient en ce qui concerne cette affirmation de *De Beauchamp*.

*Plato* croit que la coloration vitale est surtout une coloration des albuminoïdes phagocytés : microorganismes, globules rouges, spermatozoïdes, débris cellulaires, plaquettes du sang, albumine de l'œuf de poule.

Les colorants vitaux sont des substances qui peuvent diffuser à l'intérieur des cellules, dont ils colorent les enclaves, sans tuer le protoplasma de la cellule qui les contient.

L'action de ces substances peut être rapprochée de celle de substances médicamenteuses, telles que la quinine, qui atteignent les parasites endo-cellulaires.

Il est possible que le processus de pénétration des colorants vitaux, facile à suivre sous le microscope, guidera dans la recherche du mode de pénétration des substances médicamenteuses dans l'intimité, non seulement des tissus, mais du protoplasma cellulaire. Les hypothèses qui dirigent les recherches reposent souvent sur des analogies d'action ou de forme. Cette hypothèse ne préjuge en rien le mécanisme de l'action pos-

sible de certaines substances médicamenteuses, mais nous pensons qu'il y aurait un grand intérêt à entreprendre l'étude de la diffusibilité intracellulaire des médicaments, en fonction de leur toxicité pour les tissus et de leur valeur parasiticide.

## Taille et forme des globules rouges inclus dans les macrophages.

Nous avons déjà vu plus haut, que les boules incluses dans les macrophages et observées 24 heures après la formation de l'hématome, étaient de taille très variable.

Et si le plus grand nombre des boules ont la dimension et la forme des globules rouges ordinaires, très souvent on rencontre des déformations plus ou moins légères des globules inclus. On constate notamment dans certains globules la formation d'un double contour. Nous l'avons signalé en traitant de la membrane des érythrocytes.

Certains érythrocytes sont épineux; nous avons dit la cause la plus fréquente de cette déformation en décrivant l'action des solutions hypertoniques. D'autres érythrocytes sont granuleux; cette déformation plus rare a également été longuement discutée plus haut.

A côté des boules de grosseur normale, on distingue quelques boules plus grosses et des boules plus petites. Les boules de grosseur plus grande que la normale présentent deux aspects différents : ou bien elles sont homogènes, lisses, régulières, en tous points semblables

à un gros globule dilaté; ou bien elles peuvent être décomposées en éléments plus petits. Dans ces cas, elles apparaissent comme une sphérule légèrement teintée par le rouge neutre, à l'intérieur de laquelle se trouvent des masses plus sombres accolées les unes aux autres comme les carpelles d'une orange à l'intérieur de l'enveloppe commune. Nous avons d'ailleurs déjà signalé cet aspect en traitant de la basophilie des hématies en voie de destruction (planche fig. 2 et 7).

Parfois, les grosses boules composées ont une teinte homogène, mais leur contour festonné permet de penser qu'elles sont dues à la coalescence de boules plus petites.

Cette coalescence des boules d'origine hématique, qui arrivent dans l'intérieur des macrophages à former des boules plus volumineuses, se poursuit pendant toute la durée de la transformation de l'hémorragie jusqu'à la disparition totale du sang épanché. Un mois après la production de l'hématome, il nous a été donné de trouver dans l'intérieur des macrophages des boules composées formées de la confluence de boules plus petites.

Ces faits permettent de penser que toutes les boules d'un macrophage ne proviennent pas forcément d'un nombre égal de globules rouges; de plus, la présence de grosses boules n'est pas nécessairement la preuve qu'elles dérivent des globules phagocytés depuis peu. Enfin cette possibilité de fragmentation, puis de coalescence de la substance des globules permet de penser que, s'il existe dans ces éléments une charpente, celle-ci

est extrêmement malléable. On est même tenté de supposer en présence de ces phénomènes que ces substances globulaires sont liquides et qu'elles s'amassent dans les macrophages comme des gouttelettes qui peuvent se fragmenter ou se souder avec les voisines.

*Elsberg* examinant du sang frais dans une solution de bichromate de potassium à 40-50 p. 100, observe des déformations globulaires qui aboutissent à la formation *in vitro* de boules composées, d'origine globulaire. Au bout de 15 minutes à une heure, il constate un bourgeonnement des globules, qui finit par devenir si abondant que ces boules paraissent rompues ; puis se produit la soudure de deux ou plusieurs boules en une seule.

Dans les macrophages, les petites boules présentent l'aspect général des boules moyennes; mais le fait remarquable est leur fragmentation souvent extrême qui aboutit à la constitution d'une véritable poussière d'origine globulaire que nous étudierons surtout dans les macrophages d'un hématome plus âgé (planche fig. 6, 10, 14).

Dans les premières heures de la résorption d'un hématome, il est possible de voir des globules presque normaux contenus dans l'intérieur des macrophages. D'autre part, on voit aussi à ce moment quelques globules sphériques, d'une taille au-dessous de la normale, qui apparaissent, sur les coupes colorées par une association de colorants acides et basiques, avec une réaction basophile ou polychromatophile; ces globules sont vraisemblablement des éléments qui avaient avant

leur englobement une vitalité inférieure à celle des globules normaux (planche fig. 7).

*Schumacker* décrit, dans les macrophages, des globules rouges qui sont, les uns encore biconcaves, d'autres plus nombreux, sphériques, quelquefois assez nombreux pour se comprimer. Il prétend que les « corpuscules homogènes », décrits par *Rawitz* peuvent être des globules rouges qui, avant de se détruire, ont pris une forme sphérique et ont diminué de taille.

Nous venons de voir que parmi les boules d'une taille au-dessous de celle d'un globule rouge normal, il en est beaucoup qui proviennent de la fragmentation intracellulaire des érythrocytes d'une taille voisine de la normale. Il n'est d'ailleurs pas illogique de penser que certaines de ces boules petites ou moyennes ont été absorbées par les macrophages alors qu'elles avaient subi une diminution de volume soit dans un autre macrophage, qui s'est détruit en essaimant son contenu (voir plus haut l'hypothèse de *Schumacker* à ce sujet), soit par fonte graduelle ou par morcellement extracellulaire, — ce dernier processus plus hypothétique, bien que l'on trouve quelquefois des débris globulaires extracellulaires.

Enfin, bien que beaucoup de boules de petite taille proviennent de la fragmentation des grandes, il en est vraisemblablement qui sont le résultat d'une simple dissolution lente intraprotoplasmique de boules plus grosses. Les deux processus, celui du morcellement et celui de l'usure lente, doivent se produire simultanément.

## Phases de la destruction intraphagocytaire des hématies.

*Aspects morphologiques.*

Quelle que soit la cause de la phagocytose globulaire, il est permis de se demander dans quel ordre se développent les processus de la destruction des globules englobés.

C'est *Laugerhans* qui a le mieux suivi la destinée des globules rouges dans les phagocytes lors de la résorption des extravasa sanguins. Il a décrit l'incorporation par la « cellule contractile », immédiatement après l'incorporation, l'englobement. Après l'englobement, les globules rouges sont encore discoïdes; puis ils deviennent sphériques tout en se rapetissant; puis ils se fragmentent en grosses et petites mottes et en grains de pigment. Ces grains de pigment se dissolvent, et la cellule se colore en jaune diffus, coloration qui disparaît peu à peu sans laisser de traces.

*Thomé* dit que les enclaves qu'il a vues sont des globules rouges peu différents de ceux des vaisseaux, par leur taille et leur colorabilité. Il n'a pas fait de colorations vitales de ses phagocytes, il n'a pas non plus remarqué la réaction basophile, ni la décoloration ultérieure des enclaves globulaires; même la transformation sphérique lui a échappé, puisque jusqu'au début de la désagrégation du globule, le milieu de celui-ci lui

semble plus mince. Les phénomènes de destruction dépendent, dit-il, de la quantité des globules rouges incorporés. Il a vu, comme *Laugerhans*, la désagrégation globulaire; mais le stade final de la coloration jaune diffuse n'a pu être retrouvé par lui.

Sur ce dernier point, nous sommes de son avis, contre *Laugerhans*, et nous avons pu suivre le morcellement globulaire jusqu'à son extrême limite accompagné de transformations chimiques complexes, sans jamais avoir pu saisir la coloration diffuse décrite par *Laugerhans* comme étant un stade final et correspondant à la dissolution du globule rouge dans le protoplasma du phagocyte.

Sur une préparation d'un fragment de boule d'œdème pratiquée avec un hématome de 8 jours, la coloration vitale, par le rouge neutre, donne l'aspect suivant :

De très nombreuses cellules mûriformes se montrent dans le champ du microscope. Elles ont des aspects très variables : elles sont discoïdes, allongées, renflées à l'une de leurs extrémités, losangiques ou vaguement étoilées. Toutes ces cellules sont bourrées de granulations colorées par le rouge neutre. Dans beaucoup de macrophages on distingue un espace clair, dans lequel on devine un noyau. Les boules colorées par le rouge neutre sont toutes plus petites qu'un globule rouge normal; certaines d'entre elles se réduisent à une fine poussière pigmentaire. Ces boules ou grains sont si nombreux qu'ils semblent remplir toute la substance des macrophages, qui prend l'aspect d'une cellule pigmentaire. La coloration des grains inclus est plus ou

moins intense; certains sont rouge foncé, d'autres presque pas colorés, et tous les intermédiaires se rencontrent entre ces teintes extrêmes. Il n'existe aucun rapport constant entre la coloration des grains et leur taille ou leur situation dans les cellules mûriformes.

Peu à peu la fragmentation des boules se poursuit. Un mois plus tard, on trouve encore des macrophages remplis d'une poussière pigmentaire formée de débris globulaires qui se colorent par le rouge neutre. Quelques grains même sont plus gros qu'on ne pourrait le supposer, si nous ne savions déjà qu'il peut se produire une confluence de petits grains et la formation de boules composées (planche fig. 5 et 6).

*Etude de la destruction intraphagocytaire des globules rouges par les macrophages d'un animal d'une espèce différente.*

Si nous injectons du sang de chien dans le tissu cellulaire du rat, nous observons les faits suivants, 24 heures après cette injection :

Une boule d'œdème pratiquée suivant la technique indiquée montre, colorées par le rouge neutre, de nombreuses enclaves globulaires des macrophages du rat. Beaucoup de ces globules récemment phagocytés présentent le double contour que nous avons déjà décrit.

Nous avons répété ces examens 4-8-12-20-28-35-44 jours après le début des injections.

Comme dans les cas de résorption du sang d'une espèce par les macrophages de cette même espèce, le

processus de la résorption des globules rouges par les macrophages d'une espèce étrangère apparaît, comme un morcellement très grand de la substance globulaire, qui en même temps semble disparaître progressivement du lieu où a été produite l'hémorragie.

Si, au lieu d'injecter à des mammifères du sang de mammifère, nous formons des hématomes avec du sang de batracien, nous observons, dès les toutes premières heures, une fragmentation très grande des hématies ; on ne retrouve déjà plus, trois heures après l'injection, aucun globule entier. En dehors des macrophages, existent des débris globulaires plus ou moins reconnaissables, dont quelques boules composées.

Cette fragmentation se poursuit activement dans les macrophages au cours des journées qui suivent.

Cette expérience montre la toxicité très grande des humeurs des mammifères pour les globules d'espèces très éloignées; elle permet de saisir grossièrement un des processus de la spécificité tissulaire et cellulaire.

Elle est une vérification de plus des actions hémolytiques et ictérogènes des sérums, parmi lesquelles la plus banale aujourd'hui est celle du sérum d'anguille utilisée par *Widal* et ses élèves pour l'hémolyse des mammifères.

*Chandelux* injectant à une grenouille quelques centimètres cubes de sang défibriné de cobaye, trouve, 3 ou 4 heures après, les globules rouges du mammifère en majeure partie décolorés, dépouillés de leur hémoglobine.

L'explication proposée plus haut s'applique à cette expérience.

Nous avons voulu voir si les boules d'origine globulaire contenaient des substances grasses colorables par le Soudan III. Aussi avons-nous pratiqué dans des hématomes des boules d'œdème avec une solution de ce colorant.

Nous n'avons vu aucune boule se colorer en rouge à l'intérieur des macrophages. D'autre part, les boules d'origine hématique ne sont pas solubles dans le xylol puisqu'elles sont visibles dans les pièces qui ont passé par ce solvant des graisses. Nous avons fixé quelques pièces avec des liquides osmiqués, les coupes de ces blocs ne nous ont pas montré la réaction des graisses au niveau des enclaves d'origine globulaire.

*Examen de coupes provenant d'hématomes plus ou moins anciens.*

Sur des coupes d'hématomes fixés, nous avons pratiqué des colorations léthales variées.

Ainsi nous avons obtenu les résultats suivants sur des coupes colorées par le procédé de la triple coloration du Professeur *Prenant* (éosine, hématoxyline au fer, vert-lumière).

On voit les globules rouges de l'hémorragie couvrant un vaste champ de la préparation, dissociant les éléments normaux du tissu, et s'insinuant entre ceux-ci; tous ces globules rouges sont nettement éosinophiles.

Sur les bords de la préparation, on distingue un nombre souvent considérable de macrophages, qui apparaissent différemment suivant l'orientation des

coupes. Si l'on fait des coupes perpendiculaires à la surface de la peau, on les voit comme des fuseaux allongés, comprimés entre les fibres conjonctives. Sur de telles coupes, leur étude est peu favorable. Au contraire, si l'on mène des coupes parallèlement à la surface cutanée, on trouve bientôt les mêmes macrophages sous l'aspect de disques plats, bourrés de boules de grosseur et de coloration variée.

L'aspect différent, que nous obtenons en orientant les coupes perpendiculairement aux fibres conjonctives ou parallèlement aux plans superposés de ces fibres, nous montre que les macrophages sont des éléments aplatis, qui s'insinuent entre les parties constituantes du tissu et qu'ils se déforment dans les interstices de ce tissu. Sur les coupes, comme sur les préparations vitales, les macrophages ont des tailles variables, depuis la simple cellule qui ne contient qu'une seule hématie jusqu'aux cellules énormes gonflées d'érythrocytes phagocytés. *Schumacker* a compté jusqu'à vingt érythrocytes dans les macrophages qu'il a observés; il est même fréquent d'en trouver davantage (planche fig. 7).

Leur forme sur les coupes longitudinales est ovalaire, plus ou moins allongée, leurs bords étant bosselés par les hématies contenues à leur intérieur.

Si on fait des préparations colorées à l'éosine-bleu de méthylène ou bleu de toluidine, on constate parmi les boules incluses des différences de coloration remarquables.

Beaucoup de boules sont nettement éosinophiles

comme les globules rouges libres, et ces boules éosinophiles sont de taille très variable.

La plupart de ces boules éosinophiles sont homogènes ; d'autres tout en restant éosinophiles, sont légèrement granuleuses ; d'autres enfin présentent vers leur centre une légère tache bleutée à tendance basophile. Sur certaines boules d'un diamètre en général un peu réduit, cette tache est unique. Sur d'autres, plus grosses, on constate 2 ou 3 taches semblables. Nous rapprochons cette image des images obtenues dans les préparations colorées par le rouge neutre, montrant dans une grosse boule claire la confluence de plusieurs boules plus sombres. Dans les 2 cas, il s'agit de grosses boules composées, en voie de fusion. Enfin d'autres boules sont presque entièrement bleues.

Il n'y a aucun parallèle rigoureux à établir entre la réaction basophile ou acidophile des boules phagocytées et leur siège dans la cellule, par rapport au noyau ou par rapport aux boules voisines. Les grands comme les petits macrophages, les macrophages nucléés aussi bien que les anucléés, présentent des boules ayant les mêmes réactions colorantes.

L'apparition de la réaction basophile dans certaines hématies phagocytées correspond probablement, comme nous l'avons vu plus haut, au départ d'une substance qui retenait le fer globulaire, puisqu'elle est suivie à bref délai de la libération de ce fer. Cette réaction basophile apparaît d'abord au centre du globule, puis elle l'envahit tout entier, après avoir donné aux bords du globule une teinte polychromatophile.

Si on examine des coupes faites une semaine après la production de l'hémorragie, les macrophages nous apparaissent bourrés de grains jaunes réfringents, mais ne prenant plus ni les colorants acides, ni les colorants basiques. Ces boules, qui se colorent par les colorants vitaux et non plus par les colorants léthaux, ne sont solubles, comme nous venons de le dire ni dans le xylol, ni dans l'alcool ; elles ne se colorent pas plus en rouge par le Soudan III qu'en noir par l'acide osmique.

Elles gardent ces caractères dans les macrophages des hémorragies de 12, 20, 30 jours, et dans les très vieux hématomes elles ont l'apparence de très fines gouttelettes réfringentes répandues dans le protoplasma des macrophages (planche fig. 9 et 10).

*Examen des boules d'origine globulaire provenant de sang hétérogène sur des coupes colorées par un colorant basique et un colorant acide.*

Sur des coupes provenant de pièces prélevées 24 heures après l'injection de sang de chien au rat, il nous a semblé qu'il existe peu de globules rouges ayant conservé leur acidophilie dans l'intérieur des macrophages. Les globules qui étaient encore roses, ont une couleur moins franche que les globules de rat injectés dans les mêmes circonstances et observés dans les mêmes délais; enfin les globules de chien semblent plus déformés que les globules de rat injectés à ce même animal.

A côté des globules entiers et éosinophiles se voient dans les macrophages de nombreux globules ou débris globulaires intracellulaires, offrant une coloration franchement basophile qui s'accentuera les jours suivants.

Cette coloration basophile, qui apparaît d'abord au centre de l'érythrocyte, a fait confondre les éléments ainsi colorés avec des éléments nucléés.

Si l'on examine les coupes d'hématomes, obtenus avec du sang hétérogène et provenant de pièces prélevées 8, 10, 12, 15, 20, 30, 45 jours après l'injection, on voit que les boules d'origine globulaire contenues dans les macrophages ont perdu leur affinité pour l'éosine et le bleu de méthylène et qu'elles apparaissent, comme précédemment les boules de même âge provenant d'un sang de même espèce que l'animal en expérience, sous l'aspect de gouttelettes réfringentes très fines, jaunâtres.

On observe des faits tout à fait analogues avec du sang conservé *in vitro* dans un milieu empêchant sa coagulation, puis injecté à l'animal. Il en est de même pour les hématies injectées à des animaux vaccinés contre l'espèce globulaire qui a servi à faire l'injection.

*Recherche du fer libre dans les débris d'origine globulaire contenus dans les macrophages.*

Si, sur des coupes de la même série que celles qui nous ont servi à faire les préparations précédentes, nous recherchons le fer, en les attaquant par l'alcool sulfurique à chaud, puis en faisant agir une solution à 3 p. 100

de ferrocyanure de potassium, nous voyons, après coloration par la safranine, l'aspect suivant :

Vingt-quatre heures après la production de l'hématome, la safranine colore en rouge les mêmes boules qui décelaient leur basophilie en se colorant par le bleu de méthylène ou de toluidine (planche fig. 11) et comme précédemment, la safranine colore surtout le centre de certaines boules. De plus on voit, autour de quelques boules, diffuser dans le protoplasma de l'érythrophage une teinte bleue verdâtre qui trahit la mise en liberté d'une petite quantité de fer globulaire.

Donc à ce stade le fer reste encore en majeure partie combiné dans les globules, et ce n'est que dans les journées suivantes que le composé organique qui le retient sera suffisamment désagrégé pour nous donner une réaction du fer nette.

Ce fait a été vu aussi par *Lintvarev*, qui dit que la plupart des globules rouges phagocytés dans la rate ne donnent pas, en général, une réaction du fer nette ; quelquefois un érythrophage présente seulement son protoplasma teinté par le bleu de Prusse, mais les globules rouges eux-mêmes restent non colorés.

Dans les macrophages d'un hématome âgé de quatre jours, on voit nettement que les boules qui étaient basophiles sont celles qui abandonnent le plus de fer ; (planche fig. 13) mais 8 jours après la production de l'hématome, la basophilie des boules d'origine sanguine a disparu.

Toutes ces boules verdâtres ou jaune-verdâtres décèlent la présence de fer libre à leur intérieur.

En certains points de ses préparations, *Lintvarev*

trouve des globules rouges teintés par le bleu de Prusse; mais dans son observation, les cellules contenant des enclaves à cette période de la désagrégation de leurs composés ferrugineux se rencontrent surtout dans les sinus de la rate. Dans le foie et dans les endothéliums des capillaires, *Lintvarev* décèle de grands dépôts de fer. Ces faits cadrent entièrement avec les constatations de *Mlle Asvadourova* sur les cellules de Kupffer de l'endothélium vasculaire du foie.

*Claude et Mlle Loyez* ont également trouvé du pigment ferrugineux dans l'endothélium de certains capillaires au pourtour d'hématomes intracérébraux.

Nous-même, en intoxiquant le rat par le plomb, avons provoqué au niveau de la rate de cet animal l'apparition de nombreux macrophages bourrés de boules donnant une réaction du fer intense, mais restant incolores après l'action des colorants acides ou basiques. Cet aspect répond à une modification plus profonde des débris globulaires.

Sur la coupe d'hématomes très anciens, cet aspect est le même pour certains macrophages; cependant 1 mois à 1 mois 1/2 après la production de l'hématome, on rencontre dans les macrophages des boules qui ne donnent plus la réaction du fer (planche fig. 14).

Ces débris globulaires ne se colorent plus que par le rouge neutre, mais ils semblent plus avoir d'affinité pour les colorants acides ou basiques, ni contenir de fer libre à leur intérieur.

Ces grains pigmentaires sont extrêmement fins. Nous n'aurions pu soupçonner leur origine, si nous n'avions

su qu'ils étaient de même provenance que les gros grains des cellules mûriformes dont nous avons suivi méthodiquement les transformations.

L'absence de la réaction du fer par le ferrocyanure de potassium doit faire rapprocher ces grains jaunes du pigment jaune découvert par *Virchow* dès 1845 et désigné par lui sous le nom d'hématoïdine dans les anciens extravasa sanguins.

*Claude et Loyez* signalent que les grains d'hématoïdine sont plus petits que les grains d'hémosidérine (pigment ocre) et d'un jaune plus vif, plus brillant.

Ces auteurs signalent que certains ocrocytes peuvent contenir en plus de l'hématoïdine, mais ils ne cherchent pas à préciser les rapports de l'hémosidérine et de l'hématoïdine.

A propos de la recherche du fer par le ferrocyanure de potassium après action de l'alcool acide, nous devons signaler un aspect que l'on obtient quelquefois.

Dans certains cas, surtout en cas d'action prolongée de l'alcool acidulé, il se produit une diffusion de la coloration bleu verdâtre de ces boules dans le protoplasma du macrophage.

Certains auteurs ont prétendu que cet aspect pouvait être dû à une fixation défectueuse des pièces. Nous pensons plutôt, comme d'ailleurs le *Prof. Prenant* ainsi que *Mlle Asvadourova* l'ont fait remarquer, que ce fait est dû à un séjour trop prolongé dans l'alcool acide, car des coupes de la même série, mais ayant séjourné moins longtemps dans l'alcool sulfurique ne présentaient pas cet aspect.

La persistance très longue des débris globulaires nous a permis, nous l'avons vu, de nous associer à l'opinion de *Richard Thomé*, contraire à l'assertion de *Laugerhans*, lequel aurait vu les débris globulaires se dissoudre dans la cellule phagocytaire et disparaître peu à peu, sans laisser d'autres traces qu'une coloration jaune diffuse destinée elle-même à s'éteindre. Ce phénomène doit être précédé par une période très longue pendant laquelle les débris de globules rouges se résolvent en fragments de plus en plus ténus, dont nous avons parlé en traitant de la constitution du protoplasma et des enclaves des macrophages.

**La phagocytose des érythrophages s'exerce-t-elle de préférence sur les globules rouges de vitalité amoindrie?**

Pendant tout le cours de nos expériences, nous avons cherché à mettre en évidence le fait, que les macrophages phagocytent de préférence les globules rouges d'une vitalité amoindrie.

La présence de la réaction basophile à l'intérieur des globules phagocytés, dès le début de la phagocytose, est un argument en faveur de cette hypothèse, d'autant plus que cette réaction manque dans les globules libres de l'épanchement sanguin. Mais on peut nous objecter que cette réaction n'est pas significative de la cause de la phagocytose de ces globules, mais qu'elle en est la conséquence.

Le rapide englobement des globules de batracien

par les macrophages de rat, dans les tissus duquel ces globules semblent rapidement tués, est aussi un argument en faveur de l'idée que les gobules commencent par mourir et que leur englobement par les macrophages ne survient que secondairement.

Pour tâcher de confirmer cette hypothèse, nous avons eu recours aux expériences qui consistent à léser les globules de l'hématome avant leur injection; mais la présence des globules libres ne nous permettait de tirer aucune conclusion solide des faits observés.

Nous avons songé alors à provoquer chez des animaux des altérations globulaires intenses des globules circulants pour voir si ces altérations amenaient parallèlement un développement plus grand des fonctions de destruction des globules dans les macrophages. Nous avons provoqué une intoxication chronique par le plomb par une série d'injections sous-cutanées de sels de ce métal au rat.

D'autres substances que le plomb peuvent être employées : *Ehrlich*, *Heintz* citent la pyrosine, la toluidine, la phénylhydrazine, etc... *Linlvarev* préconise l'hydracétine, l'acide acétylopropionique, l'antithermine ou antiorthine, etc. *Mlle Asvadourova* produisait chez les amphibiens des altérations globulaires par la toluylendiamine ou l'eau distillée. *Widal*, *Chauffard* et leurs élèves intoxiquent des animaux avec du sérum d'anguille et déterminent l'apparition d'une anémie avec présence d'hématies granuleuses.

Au cours de nos expériences, nous avons suivi les progrès de l'anémie et les altérations globulaires con-

sécutives. Nous avons vu apparaître des hématies polychromatophiles, des hématies à centre basophile, puis même entièrement basophiles. La structure des globules rouges s'altéra, de nombreuses hématies granuleuses se montrèrent, leurs granulations étant colorables par le bleu de méthylène ou le rouge neutre. La forme des hématies se modifia aussi, les unes étaient augmentées de volume, d'autres naines; ces hématies très fragiles se déformaient au cours des étalements. De plus nous avons vu apparaître des hématies nucléées (planche fig. 23, 24, 25, 26, 27 et 28).

Avec la pyrosine, *Lintvarev* produit une intoxication chronique du lapin; il constate de l'anémie, une diminution de la valeur globulaire, des déformations des globules rouges qui deviennent des microcytes, des macrocytes ou des poikilocytes; il ne parle pas d'hématies granuleuses; mais il note des modifications de la colorabilité de certains globules rouges, qui ont un protoplasma polychromatophile. Il trouve enfin des hématies nucléées. Nous avons recherché si dans les hématies altérées, le fer était facilement libérable; mais sur les frottis nous n'avons pas pu provoquer la coloration bleu de Prusse.

**Examen des organes où s'opère la destruction globulaire chez les animaux présentant une anémie toxique.**

Les petits rongeurs : cobaye, rat, souris, ont normalement une rate petite, et sur les coupes de cet organe

il est exceptionnel à l'état normal de trouver des macrophages contenant des globules en voie de destruction.

A l'autopsie d'un rat saturnin, la rate nous est apparue huit à dix fois plus grosse que normalement, et sur les coupes de cet organe nous avons trouvé une grande quantité de macrophages contenant des hématies en voie de désagrégation. La réaction du fer pratiquée sur ces coupes montra une très grande quantité de boules colorées par le bleu de Prusse, et si l'on prolongeait le temps de séjour des coupes dans les réactifs une grande étendue du tissu splénique se colorait en bleu.

Le foie très dégénéré était également hypertrophié. Nous n'insisterons pas sur les lésions des autres viscères de l'animal.

*Lintvarev* trouve à l'autopsie du lapin, qu'il a intoxiqué par des injections de pyrosine, une rate trois fois plus grosse que normalement qui, sur les coupes, contenait de nombreux macrophages bourrés de globules rouges. Il a pu, par le raclage de la rate, obtenir sur lame, dans une solution isotonique, ces macrophages.

Dans le foie, *Lintvarev* trouve également de nombreux érythrophages apportés par la veine splénique.

Examinant la rate et le foie des larves d'amphibiens intoxiqués par des injections d'eau distillée ou par la toluylendiamine, Mlle *Asvadourova* trouve dans ces organes toutes les phases de la pigmentogenèse aux dépens des éléments du sang.

Tous ces faits, et d'autres encore plus nombreux,

que nous ne pouvons citer, montrent la corrélation étroite qui existe entre les altérations des hématies du sang circulant et celles de certains organes, de la rate en particulier.

L'observation clinique nous fournit une infinité d'exemples qui illustrent cette proposition.

Rappelons que les anémies des maladies infectieuses telle que la fièvre typhoïde, le purpura, la syphilis à la période secondaire, sont accompagnées d'altérations globulaires et de splénomégalie.

Nous avons recherché les lésions globulaires des syphilitiques secondaires présentant des splénomégalies nettement constatables à la percussion, et jamais les altérations du sang n'ont manqué dans ces cas.

Le paludisme est à ce point de vue tout à fait démonstratif. Dans cette affection, on constate directement la présence du parasite dans l'intérieur des hématies. Il s'en suit la mort de nombreux globules rouges et une splénomégalie consécutive, qui est souvent très considérable.

Dans les anémies de causes moins précises, même corrélation entre les altérations globulaires et la splénomégalie, les unes déterminant l'autre.

La polychromatophilie se produit dans l'anémie pernicieuse progressive, dans la cachexie cancéreuse; même dans le sang des diabétiques, *Bremer* et *Legoff* ont mis en évidence une réaction voisine de la polychromatophilie.

Dans les intoxications par le plomb, le cuivre (*Sabrazès*), le chlorate de potasse, les glycosides, le

nitrobenzol et ses dérivés, les champignons, etc..., les mêmes formes globulaires apparaissent et sont accompagnées des mêmes réactions parenchymateuses.

Aussi nous ne comprenons pas la nécessité de l'hypothèse invoquée par *Lintvarev* à ce sujet. Il fait intervenir des poisons partis de l'intestin, qui vont exciter les macrophages de la rate à phagocyter les hématies. Cette hypothèse n'explique d'ailleurs nullement les déformations globulaires du sang circulant, à moins que l'on n'admette qu'elles sont toutes régénératives.

*Grawitz* pense qu'il existe deux sortes de poisons : les uns qui détruisent les globules rouges de la circulation (poisons hémocytolytiques); les autres qui confèrent aux globules rouges circulants la propriété de se détruire dans la rate ou dans le foie.

Nous ne voyons pas pourquoi *Grawitz* fait cette distinction; nous pensons que la destruction des hématies par n'importe quel mécanisme provoque l'apparition de la macrophagie globulaire au niveau des points où des hématies mortes s'accumulent au contact d'éléments conjonctifs.

L'apparition des macrophages, dans la rate des êtres dont le sang charrie des globules rouges morts ou malades, est très comparable à l'apparition des érythrophages dans la paroi des hématomes anciens.

La rate apparaît ainsi non pas comme un organe de destruction directe des hématies, mais comme un organe qui retient au passage les hématies de vitalité diminuée. Les hématies meurent, d'après nous, dans la circulation, puis sont retirées de la circulation au

niveau de la rate. A ce propos, nous devons parler du travail de deux auteurs américains : *Roux et Robertson.* Ces auteurs instituent deux ordres d'expériences :

D'abord ils recherchent les globules rouges anormaux ou les débris glandulaires chez les animaux normaux. Puis ils recherchent ces mêmes éléments chez des animaux rendus pléthoriques par injection intraveineuse de sang de même espèce, ou chez des animaux rendus anémiques par des saignées répétées.

Pour obtenir leurs résultats, les auteurs précités recueillent le sang à examiner dans un liquide empêchant sa coagulation et inoffensif pour les globules rouges, et centrifugent ce sang. Les globules rouges en voie de destruction restent, d'après *Roux et Robertson*, à la surface des liquides centrifugés. En appliquant cette méthode au sang total des animaux en expérience et aux liquides de lavage de leurs organes, ils arrivent aux résultats suivants :

1° C'est dans le foie, la rate et la moelle des os que l'on trouve le plus d'éléments en voie de destruction.

2° On en trouve plus chez les animaux pléthoriques que chez les animaux normaux.

3° Contre toute attente, on en trouve davantage également chez les animaux anémiques que chez les normaux.

*Roux et Robertson* proposent l'explication suivante des faits observés par eux.

La destruction des globules rouges ne se fait pas uniquement par phagocytose ; elle ne se fait jamais par hémolyse à l'état normal, mais les globules rouges se

détruisent dans le sang circulant, et leur destruction est fonction :

1° De leur nombre (animaux pléthoriques).

2° De leur qualité (animaux anémiques), chez lesquels se refont trop rapidement des globules rouges de qualité inférieure et plus fragiles, qui se détruisent facilement.

*Ehrlich* avait prétendu que dans les anémies la diminution du nombre des hématies était une cause de la fragmentation de ces éléments, qui ainsi augmentent leur surface respiratoire. *Roux et Robertson* font deux objections à cette hypothèse : ils opposent en premier lieu que les globules rouges fragmentées contiennent moins d'hémoglobine que les globules rouges normaux. En second lieu, ils soutiennent que ces éléments ne se différencient en rien des fragments de globules rouges qui se produisent dans la destruction globulaire physiologique en dehors des anémies.

On peut reprocher à *Roux et Robertson* d'avoir employé une technique compliquée pour arriver aux résultats qu'ils annoncent, et leur opposer que l'interprétation de ces résultats n'est valable que si l'on a une grande expérience des formes globulaires normales et pathologiques, de la signification de leurs aspects variés et de leur origine exacte.

Mais tels qu'ils sont, les résultats de leurs expériences sont fort intéressants, car ils aboutissent à cette conclusion que les globules rouges meurent normalement dans la circulation au milieu du plasma sanguin. Cette mort est tout à fait comparable à celle de n'importe quel élément cellulaire faisant partie d'un tissu; il n'y a pour

aucun tissu de lieu spécial de nécrobiose de ses éléments; ils meurent à la place où ils ont vécu.

*Weidenreich* (1913) dit qu'il ne peut pas repousser l'hypothèse que la mise en liberté de l'hémoglobine a lieu dans la circulation ou dans les organes, et que l'hémoglobine dissoute dans le plasma est recueillie directement par les cellules hépatiques. Il ajoute même : la présence occasionnelle de globules sphériques nous fait songer à des altérations qui même dans des conditions normales prépareraient la destruction des érythrocytes; les microcytes doivent être considérés comme des fragments d'hématies.

*Heintz*, comme nous, pense que les globules rouges meurent d'abord et ne sont phagocytés que secondairement.

*Raaitz* signale qu'il se produit une érythrocytolyse importante dans le sang circulant de *Scyllium catulus* et de *Sargus Vulgaris*, sans qu'il se forme de plaquettes du sang.

Des faits observés par *Roux et Robertson* sur les mammifères anémiés, nous devons rapprocher les résultats obtenus par *J. Renaut* sur la grenouille. Cet auteur saigne à blanc l'animal, en lui ouvrant le cœur; puis, après que le sang a cessé de couler, il suture la plaie et l'animal vit encore 3 ou 4 jours. Pendant cette survie, il est sous l'influence d'un état anémique extrême. Sur un très grand nombre de globules rouges, on voit le noyau développé comme si on les avait traités par l'alcool dilué au tiers. Ces globules présentent eux-mêmes deux variétés. Dans l'une, le noyau montre ses

nucléoles distincts au sein d'une masse nucléaire homogène que teignent activement tous les réactifs colorants des noyaux. Dans l'autre, le noyau développé ne se colore plus; il se réduit à une sorte de bulle semblable à un ballon insufflé. En réalité, ici le noyau n'est plus figuré que par sa pellicule limitante, le contenu chromatique et les nucléoles ont disparu; il s'agit d'un noyau atrophié qui ne fonctionne plus en tant qu'élément nucléaire.

Dans l'anémie artificielle, certains globules perdent toute leur matière colorante; d'autres restent intacts; d'autres enfin perdent incomplètement leur matière rouge et la portion de celle-ci qui est conservée siège constamment autour du noyau.

L'auteur termine en disant : « Tous les globules d'un même échantillon de sang n'ont ni la même constitution histologique, ni la même valeur au point de vue de leur fonctionnement; les globules les plus récemment formés se déchargent plus aisément de leur matière colorante, tandis que les plus anciens, c'est-à-dire les mieux adaptés et depuis plus longtemps à leur fonction, la retiennent plus énergiquement parce qu'elle a eu le temps de se fixer dans leur masse en une sorte d'état de combinaison.

Contre l'idée des auteurs précédents et la nôtre, nous citerons l'hypothèse de *Bezançon et Marcel Labbé*, qui ne pensent pas que la mort des globules rouges se produit dans la circulation.

Où qu'ils meurent, les cadavres globulaires se trouvent en dernière analyse à l'intérieur de phagocytes, et il est

vraisemblable qu'une partie des résidus de leur phagocytose est reprise par l'organisme pour refaire de nouveaux globules rouges.

L'hémoglobine et les pigments sanguins mis en liberté par la destruction des hématies dans les organes hématolytiques sont apportés au foie où ils sont pour une part transformés en pigments biliaires.

La rate joue un rôle considérable dans le premier temps de ce processus. Les expériences de *Puglieze et Puzzati* le démontrent. Ces auteurs splénectomisent des chiens, puis leur injectent de la pyrosine. Des chiens non splénectomisés sont également injectés avec de la pyrosine. Chez ces derniers, il se produit très rapidement de l'urobilinurie et de l'hémoglobinurie. Chez les animaux sans rate, il ne survient ni hémoglobinurie, ni urobilinurie très marquée; la bile secrétée journellement chez ces chiens est infiniment moins riche en pigments biliaires que chez les chiens témoins, mais les décharges pigmentaires se prolongent beaucoup plus longtemps chez les chiens opérés que chez les chiens normaux.

Ces résultats sont expliqués par ce fait que chez les chiens splénectomisés, la rate est remplacée, dans son rôle de filtre et de destructeur des globules rouges altérés, par d'autres organes qui n'ont pas un rapport aussi direct qu'elle avec le foie. Ces organes n'envoient donc pas au foie leurs produits de destruction des hématies d'une façon aussi massive; donc pas d'hématurie, ni d'urobilinurie, mais excrétion plus lente des pigments.

*Lintvarev* (1912) avait déjà émis l'idée que beaucoup

de cirrhoses du foie étaient secondaires à des maladies de la rate. Mais, comme nous l'avons dit, la maladie de la rate, caractérisée par une exagération de la macrophagie globulaire, ne reconnaît pas, pour cause, selon lui, des altérations primitives des globules rouges, mais la présence dans la circulation de poisons qui excitent les macrophages à détruire les hématies.

Nous avons dit que nous ne pouvions pas souscrire à l'hypothèse de cet auteur, et de tous les faits que nous avons exposés plus haut, nous croyons pouvoir dégager qu'en général, lorsqu'il existe un syndrome caractérisé par de l'anémie avec hématies anormales et dégénérées, splénomégalie et hyperactivité des organes hématolytiques, lésions hépatiques et accessoirement des organes hématopoiétiques, c'est au niveau des globules rouges ou dans les organes générateurs des globules rouges qu'il faut chercher la cause première de la maladie, dont les autres symptômes ne sont que la conséquence directe ou indirecte. L'exemple, cité plus haut, du paludisme que nous rappelons encore, nous dispense d'insister davantage sur cette conception.

Lorsque la destruction globulaire s'accomplit dans tous les organes et prend une allure chronique, les tissus se surchargent de pigment et il se produit un syndrome nommé « hémochromatose » par *Recklinghausen.*

Le diabète bronzé de *Hanot et Chauffard* est peut-être en relation avec ces états.

La bile devient plus dense, plus colorée, et pour cette raison *Stadelmann* appelle la maladie en question : « ictère pleiochromique.

Une insuffisance hépatique, survenant à ce moment, détermine l'hémoglobinémie, puis de l'hémoglobinurie vraie.

Comme autre preuve de la diffusion des pigments hématogènes, notons que *Frouin*, au cours de la destruction des globules rouges dans les méninges à la suite d'hémorragies sous-arachnoïdiennes, signale la production de pigment qui teinte le liquide céphalo-rachidien.

Nous croyons devoir compléter les expériences de *Roux et Robertson* par la description de faits d'une constatation plus directe que les leurs.

Nous avons suffisamment insisté sur les deux propositions que nous allons avancer pour n'avoir plus à les discuter.

1° Une cellule normalement uninucléée, dont le noyau est mort, doit être considérée comme morte, dans l'état actuel de nos connaissances.

2° La colorabilité d'un noyau cellulaire est un indice de la mort de ce noyau, et par conséquent de la mort de la cellule, si la cellule est mononucléée.

Or, injectant du bleu de méthylène, en solution à 1 p. 100 dans du sérum physiologique, à l'intérieur du sac lymphatique de batraciens, notre camarade *Turchini* vit, circulant dans les vaisseaux du mésentère de ces animaux des globules rouges dont les noyaux étaient colorés en bleu.

Nous avons renouvelé ces expériences, obtenant fréquemment les mêmes résultats que lui (planche fig. 19, 22).

Nous avons fait des frottis du sang circulant de batra-

ciens ainsi injectés et nous avons trouvé, suivant les animaux observés, 2 ou 3 p. 100 de globules rouges dont les noyaux étaient colorés par le bleu de méthylène.

De ces faits, nous avons été forcés de conclure que chez ces batraciens il existait dans le torrent circulatoire des globules rouges ayant perdu leur propriété vitale principale, c'est-à-dire la vie du noyau.

L'examen plus attentif de ces globules rouges nous les montra souvent légèrement plus petits que les globules normaux, et de plus dans quelques cas la coloration bleue du noyau diffusait dans tout le protoplasma globulaire, lui donnant une forte réaction basophile. Cet aspect a d'ailleurs déjà été décrit par *Mlle Asvadourova* dans sa thèse (planche fig. 22).

Nous nous refusons à nous ranger à l'avis de *Kowalewsky* et d'*Arnstein*, qui prétendent que le bleu de méthylène colore les noyaux des globules rouges vivants. Ce que nous savons des propriétés des colorants vitaux et des propriétés des noyaux cellulaires suffit pour étayer notre opinion, sans avoir à insister sur les autres signes de dégénérescence de ces érythrocytes dont les noyaux se colorent en bleu.

Pour observer ces globules à noyau colorable, il convient d'examiner les frottis immédiatement après le prélèvement du sang et de ne les fixer ni par l'alcool, ni par l'éther, ni par la chaleur, ni par aucun autre agent; car cette coloration du noyau est fragile et même au bout de quelques heures elle s'efface pour faire place à une teinte violacée, puis rouge. Ceci est à rapprocher des faits signalés par *Bloch* (1901), qui obtient par le

chauffage une inversion de la coloration basophile (planche fig. 20).

Quelques-uns des globules que nous avons observés, au lieu d'avoir simplement un noyau colorable en bleu, présentent autour de ce corps quelques grains bleus disséminés. Dans d'autres globules rouges, le noyau était remplacé par une poussière fortement colorée en bleu. Le rouge neutre nous a donné des résultats concordants, bien que moins faciles à constater (planche fig. 19 et 21).

Quoi qu'il en soit, nous étions en présence de globules morts circulants, et cette expérience était assez encourageante pour que nous ayons essayé de colorer chez d'autres animaux, les globules rouges circulants. Mais l'injection de bleu de méthylène, de bleu de toluidine ou de rouge neutre ne nous a pas donné de résultats plus nets chez les animaux dont les hématies sont dépourvues de noyaux, que ceux fournis par la méthode de Poggi ou par les examens de frottis de sang sur lame.

Nous nous sommes demandé si les globules rouges nucléés circulant dans le sang du crapaud n'avaient pas été tués au moment de l'injection, s'ils n'étaient pas dûs à une maladie du sang des animaux en expérience, ou bien s'ils n'avaient pas succombé à la toxicité du colorant. Il ne nous a pas été possible de trancher la question. Mais quelle que soit la cause de la mort des globules, l'existence dans la circulation, d'hématies mortes n'en demeure pas moins.

La mort du noyau des hématies des vertébrés inférieurs et la fragmentation de celui-ci pourrait, pour

certains auteurs, être interprétée comme une tendance naturelle à la disparition de ce corps, qui exceptionnelle chez les batraciens, est réalisée chez les mammifères.

Nous ne pensons pas qu'il faille interpréter ainsi ce fait. Les globules rouges de batraciens, dont les noyaux se coloraient, présentaient aussi au niveau de leur protoplasma des signes de mort suffisants pour qu'on interprète la mort de leur noyau non comme un caractère d'évolution progressive, mais comme la marque de leur dégénérescence irrémédiable (planche fig. 22).

## CONCLUSIONS

Dans l'organisme, les globules rouges subissent des altérations constatables :

I. — A l'intérieur des macrophages.

II. — En dehors de ces éléments.

*
* *

I. — Au cours de la destruction intraphagocytaire des globules rouges, ceux-ci subissent les modifications suivantes :

1° *Des changements de forme*; ils se caractérisent d'abord par la contraction de leur substance centrale, l'apparition d'un double contour, un état épineux de leur surface. Puis il se fait une transformation du globule en une masse homogène, généralement sphérique qui peut se fragmenter, ou, au contraire augmenter de volume par fusion de plusieurs masses semblables.

2° *Des changements de colorabilité*; ils sont caractérisés au début par la perte graduelle de l'acidophilie normale, puis apparaît un centre basophile, plus rarement des granulations basophiles. Enfin survient une

transformation du débris globulaire en une boule basophile qui devient jaunâtre, réfringente et incolorable par les colorants acides ou basiques, quoique toujours décelable par le rouge neutre sur les préparations vitales.

3° *Libération du fer globulaire.* Elle commence peu après l'apparition de la basophilie et se poursuit pendant un temps fort prolongé.

4° *Résolution progressive des débris globulaires en une poussière très tenue, colorable vitalement.* Il n'est plus possible de déceler, en dernière analyse, dans ces grains, ni le fer, ni la graisse.

*Les macrophages* à l'intérieur desquels se passent les transformations ci-dessus indiquées des globules rouges sont des éléments conjonctifs mononucléés, qui dans certains cas peuvent perdre leur noyau. Ils contiennent souvent un grand nombre d'érythrocytes et en même temps que les globules rouges ils peuvent phagocyter d'autres corps étrangers (corps tingibles de Flemming, bactéries, cocci, poussières, noyaux, etc., etc.)

Ces macrophages présentent les mêmes caractères dans tous les tissus où se fait une destruction de globules rouges.

II. — *Les globules rouges libres de la circulation* présentent au cours des intoxications, des infections, ou sous l'influence de causes morbides moins nettement définies des altérations caractérisées par :

1° *Des changements de taille* : globules rouges géants ou nains.

2° *Des changements de formations* : état crénelé, sphérique, poïkilocytose.

4° *Des changements de colorabilité* : caractérisés par la polychromatophilie, l'état granuleux, ponctué, ou leur colorabilité *in toto* par les bleus basiques.

Toutes ces altérations globulaires sont la marque soit de modifications dégénératives d'hématies primitivement normales, soit le fait d'un état de développement imparfait de ces éléments, causé par une maladie ou un trouble fonctionnel des organes hématopoïétiques.

La coexistence presque constante des altérations globulaires et de l'exagération des fonctions de destruction des organes hématolytiques, nous a incité à chercher la cause de la destruction des hématies par les organes qui président à cette fonction dans une maladie des globules rouges ou des organes hémato-poïétiques.

Vu : le Président,
A. PRENANT

Vu : le Doyen,
H. ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. POINCARÉ.

## BIBLIOGRAPHIE


1. D'Amato e Villari. — Sulla prezenza dei globuli rossi colorabili a fresco col bleu di metilène nel sangue degli individui sani et mali. *Revista critica di clin. med.*, 31, Lugo, 1900.
2. Arnold. — *Siderofere zellen und granulalehre Anat.*, Anz. Bd. XVII, 1900.
— Plasmosomen, Granula, Mitochondrien, Chondriomiten und Netzfiguren. *Ibid.*, Bd. XXXI, 1907.
— Die rolle der zellgranula bei der hœmatogenen Pigmentierung, etc. *Arch. f. path. Anat.* Bd. CXC, 1907.
3. Arnold. — De la coloration vitale des granules dans les cellules cartilagineuses, les fibres musculaires et les cellules ganglionnaires. *Année biologique*, 1899, 1900, p. 63. (Analyse du Prof. Prenant).
4. Asvadourova (Mlle). — Recherches sur la formation de quelques cellules pigmentaires et des pigments. *Thèse de doct. en médecine*, Paris 1913, et *Arch. d'anat. micr.*, T. XV, Juillet 1913.
5. Beauchamp (P. de) — Les colorations vitales. *Année biologique*, vol. 11, 1906-1909, p. XVI.
6. Belli (V.). — Sulla comparsa dei globuli rossi colorabili a fresco col bleu di metilene nel sangue delle gravi anemie. *Policlinico Sez. med.*, n° 3, 1900.
7. Beneke. — Uber Kristallisationsvorgänge am Hämoglo-

bin des Hundbluts sitzungsber. *Ges. z. Beförd. gesamten. Natur. Wiss. Marburg*, 1910.

8. Bergel. — Hämolyse, lipolyse und die Rolle der einkernigen ungranulierten basophilen zellen. *Deutsches Arch. klin. med.*, B. 106, H. ½, p. 47. *Münchner med. Woch.*, 1912, n° 12, p. 634.

9. Bezançon (F.) et Marcel Labbé. — *Traité d'hématologie*, 1904.

10. Bremer. — Uber das Paranuchromkorperchen der gekernten Erythrocyten. *Arch. f. mik. Anat.*, XLV, 1895.

11. Cain (A.). — L'anémie des tuberculeux. *Thèse de doct. en méd.*, Paris, 1912.

12. Cesaris (A.)-Demel. — Sulla sostanza chromatofila endoglobulare in alcuni eritrociti. *Atti della R. Accad. dell scienze di Torino.* Vol. XXXVI, p. 351, 1901.

13. Champy. — Le sang et les maladies du sang. (*Adap. franç. de l'Atlas des maladies du sang de* Schleip, 1913.

14. Claude et Mlle Loyez. — Étude des pigments sanguins et des modifications du tissu nerveux dans les foyers d'hémorragie cérébrale. *Arch. de méd. expér.*, T. XXIV, n° 4, Juillet 1912.

15. Dehorne (Armand). — Sur l'amibe du foie suppuré humain et sur la formation de ses cristalloïdes. *Arch. de Zool. et expérim. et génér.*, T. LVIII, 1919, n° 1.

16. Dereiros-Rinaldi. — *Morphologia normale et patologica dei globuli rossi*, 1916.

16. Diwany. — *Thèse de Médecine de Paris.* L'hémorragie placentaire, 1917.

— Étude histologique de l'embryotrophe hématique des mammifères et du tube digestif de quelques invertébrés hématophages. *Thèse de doctorat ès-sciences*, Paris, 1919.

17. Donatti. — Sui globuli rossi del sangue umano colorabili a fresco col bleu di methilene. *Il giornale Ital. delle scienze med.*, n° 11-12, 1903.

18. Dubreuil. — Le chondriome et le dispositif de l'activité

sécrétoire aux différents stades du développement des éléments cellulaires de la lignée connective, descendants du lymphocyte. *Arch. d'Anat. micr.* T. XV, Mai 1913.

19. Elsberg. — Die Rotenblutkörperchen in *Microskopische Morphologie* Von Heitzmann.

20. Fauré-Fremiet. — Étude sur les mitochondries des Protozoaires et des cellules sexuelles. *Arch. d'Anat. microscopique.* T. XI, fasc. IV.

21. Feuillée. — Hématies nucléées et moelle osseuse. *Comptes Rendus de la Société de Biologie.* Paris, t. LXXIII, n° 32, p. 459-461, 1912.

22. Fischel. — Sur la coloration vitale d'œufs d'Echinodermes pendant leur développement (Analyse du Prof. Prenant). *Année Biologique*, 1899-1900, p. 63.

22. Foa e (P.) Cesaris-Demel (A.). — Oservazioni sul sangue. Note préliminaire. *Giornale della r. Accad. di med di Torino.* Anno. 62, n° 9-11, et suiv.

23. Frouin. — Les hémorragies sous-arachnoïdiennes et mécanisme de l'hématolyse en général. *Thèse de doct. en Méd. Paris,* 1904.

24. Germani. — Della colorabilita delle emazie col bleu di metilene nelle anemie. *Gazetta a gegli ospedali e delle cliniche*, n° 91, 1904.

25. Giglio-Tos. — La struttura e l'evoluzione dei corpuscoli rossi del sangue dei vertebrati. *Mem. r. Accad. sc. Torino* sec. 2 t., 47, 1896.

— Notes préliminaires, *Anat. Anz.*, n° 4-5. Sui corposculi rossi, *Anat. Anz.*, XVIII, n° 19. 1900.

16. Giglio-Tos. — Il rosso neutrale ed i granuli emoglobigeni. *Zeitschr. f. Wiss. micr.*, XV, 98.

17. — Dei corpuscoli rossi del sangue nel batrachoseps attenatus. Esch. *Anat. Anz.*, XV, n° 16, 1899.

18. — Sulle cellule del sangue della lampreda. *Mem. r. Accad. sc. Torino*, Sec. 46, 1896.

19. Goldmann. — *Neuere Untersuchungen über die aüssere*

*und innere Secretion des gesunden und. kranken Organismus im Lichte der. Vitalenfärbung.* Tubingen, 1912.

20. **Goldziher.** — Uber die Bedeutung der oxyphilen zellgranulationen. *Frankfurter Zeitschrifft f. Path.*, B. 10-2, p. 174-186, 1, Taf.

21. **Guarniri et Daddi.** — De la métamorphose nucléaire des érythrocytes. *Société des éditeurs* (Italiens), 1900.

22. **Hammar.** — Lipoïdbildung in den weissen Blutkörperchen-Microspische studien zur Autolyse des Blutes nebst einigen 'Beobactungen über Vitalfärbung des Zallekerns. *Kseusk-Vertens-Kapsakad-Handl.*, B. 49, n° 3, p. 1, 44.

23. **Heidenhein.** — Plasma und zelle Lieferung II. Iéna 1911.

24. **Israêl und Pappenheim.** — Uber die Entkernung der Saugethiererythroblasten. *Virch. Arch.*, Bd. 143.

24. **Jarich.** — Uber die Anatomie und Entwicklung des Oberhautpigmentes beim Frosch. *Arch. f. Derm. und Syph.*, Bd. XXIII, 1891 et *Verh. d. II. intern derm. Congr. zu Wien*, 1892.

— Uber die bildung des Pigmentes in den Oberhautzellen, *Ibid.*, Bd. XXIV, 1892.

25, **Jolly.** — Histologie pathologique du sang. *Traité de* Cornil *et* Ranvier, T. II, p. 478.

26. **Knoll (Ph.).** — *Uber die Blutkörperchen bei Wirbellosen Thieren.* Wien, T. II, 93.

27. **Kowalewsky.** — Uber das Verhalten der Morphologischen Bestandteile der Lymphe und des Blutes zu methylenblau. *Anat. Anzeiger*, 18 Janvier 1888.

28. **Krouberger.** — Zur Frage der Persistenz von kern und kernsten in den normalen reifen Erythrocyten der saügetiere, 1 Taf., *Fol. hæmatol.*, B. 13, H. 3, p. 320-330, 1912.

29. **Langeron.** — Les hématies en demi-lune. *Comptes-rendus de l'Association franç. pour l'avancement des sciences*, 40e sess., Dijon, p. 588-596, 1 fig., 1911.

30. **Le Goff.** — Sur certaines réactions chromatiques des glo-

bules du sang des diabétiques. *Comptes-rendus Acad. des Sciences*, CXXXIV, 1902.

31. **Lintvarev.** — Destruction intra-splénique et intra-hépatique des corpuscules rouges du sang dans les conditions normales et pathologiques, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1912, Année 26, p. 51 et 138.

32. — *Virchov's Arch.*, B. 206, 1911.

33. — *Rousky Vratsch*, 1911, n° 42-46.

34. **Löhner.** — Uber das osmiumtetroxydals Blutfixations-Mittel und die Form der Saügetiererythrocyten. *Pflüger's Arch.*, B. CXL, 1911.

35. **Maximow.** — Uber die structur und Entstehung der roten Blutkörperchen der Saügetiere und uber die Herkunft der Blutplättchen. *Arch. f. Anat. und Phys.*, 1899.

36. **Mazzocchi (V.).** — Sugli eritrociti granulosi *Riforma med.*, n° 2, 1904.

37. **Meves.** — Formation lacunaire des globules rouges. *Arch. für Mik. Anat.*, 1911.

38. **Michaelis.** — La coloration vitale, méthode pour la démonstration des granules cellulaires (Analyse du Prof. Prenant). *Année biologique*, 1899-1900, p. 62.

39. **Negri.** — Osservazioni sulla sostanza colorabile col rosso neutro nelle emazie dei vertebrati. *Bollettino della Soc. Med. Chir. di Pavia*, n$^{os}$ 3-4, 1902. *Memoriæ del. r. Istituto Lombardo di scienze e lettre Classe di scienze Math. e natur.*, vol. XIX, 1902.

40. **Norris (R.).** — *On the origine and mode of development of the morphological element of mammalian blood*, 1879.

41. **Pappenheim.** — *Atlas der Menschlichen Blutzellen*, Iéna, 1911, 36 pl.

42. **Peigney.** — Étude comparative des globules rouges au cours de la colique de plomb. *Thèse de doct. en Méd. Paris*.

43. **Petrone.** — Autres recherches sur la réaction porphyrique des globules rouges. *Soc. Italienne de Pathol. expérim.*, 1908.

44. Plato (J.). — Sur la coloration vitale des phagocytes de l'homme et de quelques mammifères par le rouge neutre. (Analyse du Prof. Prenant). *Année biologique*, 1899-1900, p. 59.

45. Pozzi. — Sulla presenza dei globuli rossi colorabili col neutral rot e col liquido del Poggi nel sangue del gestanti sane malate delle puerpere et dei neonati. *Giornale della r. Acad. di med. di Torino*, fasc. 7, 1900.

46. Prenant, Bouin et Maillard. — *Traité d'histologie*, T. I, p. 65-557.

48. Ranvier. — *Traité technique d'histologie*.

49. Rawitz. — Uber die Blutkörperchen einiger Fissche. *Arch. fur mikr. Anat. LIV*, 99.

50. Rawitz. — Uber die Zellen in den Lymphdrusen von Macacus cynomolgus. *Arch. für mikr. Anat.* 44r Bd., 1895.

51. J. Renaut. — *Histologie pratique*. 1893.

52. A. Riva. — Globuli rossi colorabili col bleu di metilene. *La Clinica med. ital.*, nº 6, 1900.

53. Roux et Robertson. — Destruction normale des globules rouges. *American Journal of experiment. Med.*, Mai 1917.

54. Roth. — Ueber merkwürdige Erythrocyteneinschlüsse bei einem Fall von Mibzextirpation *Zeitschrift klin. Med.*, B. 73, H ½, s. 23-33.

55. Sabrazès et Muratet. — Cellules endothéliales hémato macrophages dans le liquide céphalo-rachidien. *Soc. linnéenne de Bordeaux*, 24 Juin 1903. *Soc. de Biologie*, 4 Juillet 1904.

56. Sacerdotti. — Sugli eritrociti dei mammiferi colorabili a fresco col azuro di metilene. *Arch. per le scienze med.*, vol. XXVII, p. 189, 1903.

57. Sato. — De la granulation basophile des globules rouges qui se colorent par les colorants vitaux. *Tokio-Iji Shiushi* (1912), nº 1794.

58. Schilling-Torgau. — Arbeit uber Erythrocyten, *Fol.*

*Hœmat.*, B. XI, p. 327, 1911, et autres ouvrages de l'auteur dans le même journal.

59. Schridde. — Untersuchungen über die Bildung des Hämoglobins. *Anat. Anzeiger*, 240e B., 1912, p. 515.

60. Schulemann. — Beiträge zur Vitalfärbung *Arch. für mikr. Anat.* B. 74. H2, p. 223-247.

61. Ph. Sthor. — *Manuel technique d'Histologie traduit par* Toupet, Critzman et Mulon, 1904.

62. Thome. — Endothelien als Phagocyten aus den Lymphdrusen von Macacus cynomolgus. *Arch. für mikr. Anat.*, 1898.

62. Turchini. — Contribution à l'étude des processus cytologiques de l'élimination des matières colorantes par le rein. *Th. de Paris*, 1919.

63. Vassale et Zemfrognini. — Des corpuscules rouges jeunes du sang circulant, *Comptes-rendus de l'Acad. des sciences de Modène*, 30 Avril et 26 Mai 1902.

64. Weidenreich (F.). — Studien über Blut. *Archiv. für Micr. Anat.*, 1907, B. 69.

65. — Le globule rouge normal in *Traité de* Gilbert *et* M. Weinberg, 1913.

66. — Weitere Mitteilungen uber rote Blutkörperchen. *Arch. f. mikr Anat.*, Bd LXIX, 1906.

67. — Fantômes globulaires (Schatten) *Archiv. für Microskop. Anat.* zu Bd LILX, 1903, p. 466.

68. Wallgren. — Zur Kenntnis der Plasmastruktur der Plasmazelle. *Zieglers' Beitr.* B. 51, S. 227-246, 1 Taf.

69. Weber et Suchard. — De la disposition en piles qu'affectent les globules rouges du sang. *Arch. de phys.*, 1879-1880, p. 264.

70. Zirolia (G.). — Il corpuscul di Poggi negli organi ematopoetici dei feti prematuri. *Arch. per le Scienze Med.* Vol. XXVI, page 385, 1902.

## EXPLICATION DE LA PLANCHE

1. — Macrophage contenant des globules rouges en voie de destruction; préparation sans coloration d'un fragment de boule d'œdème 24 heures après injection de sang de chien au rat. Cellule muriforme.

2. — Sang de rat injecté au même animal, boule d'œdème injectée avec une solution de rouge neutre.

3. — Globules rouges libres d'un hématome en voie de résorption 24 heures après l'injection. Quelques-unes des hématies se trouvant de champ, montrent leur forme en cloche (préparation sans coloration).

4. — Globules rouges libres dans la boule d'œdème injectée avec une solution de rouge neutre. Tandis que les globules inclus dans les macrophages prennent le colorant, les globules libres restent incolores.
Quelques-uns d'entre eux présentent des granulations décelables par le rouge neutre.

5. — Macrophage chargé de débris globulaires 8 jours après la production de l'hématome. Coloration vitale au rouge neutre.

6. — Elément identique 12 jours après la production de l'hématome. Même coloration.

7. — Macrophage contenant des globules rouges en voie de dégénérescence, hématome de 24 heures. Plusieurs globules inclus dans les macrophages présentent une réaction basophile en leur centre. Zenker-formol. Eosine. Bleu de toluidine.

8. — Globules rouges libres d'un hématome de 24 heures. Certains globules présentent des granulations, d'autres un double contour. Quelques-uns apparaissent en coupe sous forme d'accents circonflexes imbriqués les uns dans les autres (Mêmes fixation et coloration que 7).

9. — Macrophage contenant des débris globulaires en voie de dégénérescence 12 jours après l'injection de l'hématome; ces débris ne se colorent pas par les colorants basiques ou acides. Zenker-Formol. Eosine. Bleu de toluidine.

10. — Elément identique observé dans les mêmes conditions 26 jours après la production de l'hématome.

11. — Macrophage de rat contenant des globules rouges de chien dans un hématome âgé de 24 heures. Recherche du fer par l'alcool sulfurique et le ferrocyanure de potassium, puis coloration par la safranine. Aucun globule rouge phagocyté ne montre la présence de fer libre, mais plusieurs sont basophiles et quelques-uns granuleux.

12. — Globules rouges libres du même hématome non colorés par la safranine dans toute leur substance, mais dont quelques-uns présentent des grains basophiles.

13. — Macrophage d'un hématome de 4 jours montrant des boules colorables par le bleu de Prusse et des boules incolores.

14. — Macrophage chargé de petites boules d'origine globulaire dans un hématome âgé de 44 jours. La réaction du fer est demeurée négative.

15. — Macrophage chargé d'hémosidérine ocrocyte sur les bords d'un hématome ancien. Pièce opératoire.

16. — Elément identique coloré par l'Eosine. Bleu de toluidine; les masses d'hémosidérine sont basophiles.

17. — Elément identique traité par l'alcool sulfurique, le ferrocyanure de potassium et la safranine. Réaction du fer positive.

18. — Globule rouge de crapaud vu sans coloration.

19. — Globule rouge de crapaud présentant un noyau coloré en bleu après une injection de bleu de méthylène faite 24 heures auparavant dans le sac lymphatique de l'animal.

20. — Elément identique observé sur un frottis une demi-heure après le prélèvement et l'étalement.

21. — Elément identique montrant au lieu du noyau des granulations basophiles.

22. — Basophilie et rétraction du protoplasma d'un globule de batracien coloré *in vivo* par le bleu de méthylène.

23. 26. — Globules rouges polychromatophiles d'un rat intoxiqué par le plomb. Eosine. Bleu de toluidine.

25. — Globule rouge à centre basophile du même animal.

27. — Globules rouges nains ou fragments globulaires du sang circulant d'un animal saturnin.

28. — Normoblastes du même animal.

29. — Globules rouges en cloche basophiles du même animal.

30. — Globules rouges d'un hématome produit chez un rat intoxiqué par le plomb et colorés par le rouge neutre vital.

31. — Globules rouges humains, réaction de Poggi.

32. — Globule rouge en cloche dans le sang d'un malade anémique, coloré par une solution diluée de bleu de méthylène.

33. — Globules rouges prenant une coloration verdâtre dans la solution diluée de bleu de méthylène et de plus déformés par le liquide hypertonique.

34. — Globule rouge normal.

35. — Autre déformation d'hématie sous l'influence d'un liquide hypertonique.

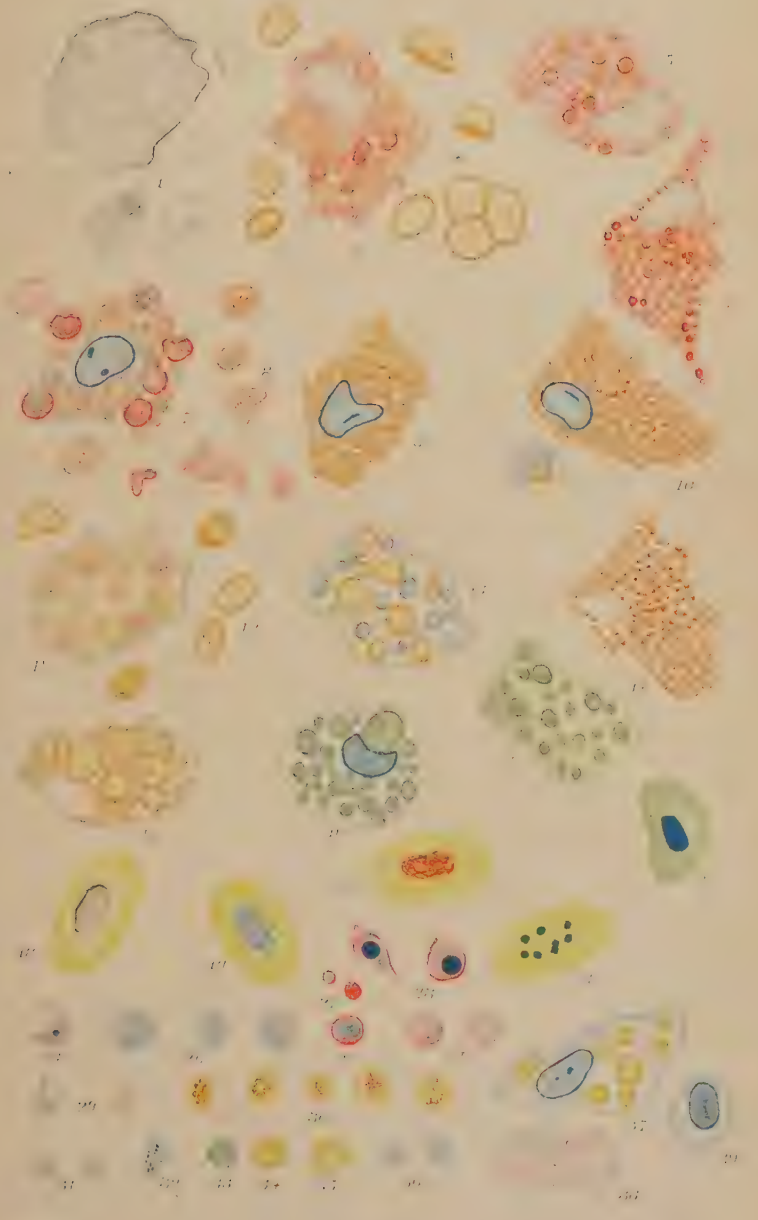
36. — Globules rouges à réaction légèrement basophile (colorés dans une solution isotonique par le bleu de méthylène à 1 p. 100).

37. — Macrophages de rat avec débris globulaires examinés dans un frottis d'hématome coloré par le bleu de méthylène.

38. — Elément identique examiné entre lame et lamelle dans une solution isotonique colorée par le rouge neutre.

39. — Elément mononucléé d'un hématome et ne contenant pas de débris globulaires.

Objectif à immersion apochromatique Zeiss 1,5 de distance focale, oculaire compensateur 8.



V. Scheikevitch del.

# TABLE DES MATIÈRES


INTRODUCTION . . . . . 9

## I

## ÉTUDE SOMMAIRE DES GLOBULES ROUGES NORMAUX DES MAMMIFÈRES

I. — FORME DES GLOBULES ROUGES. . . . . 13
*Explication de l'agglutination et de l'empilement des hématies.* 15
Causes des déformations globulaires. . . . . 16
*Lésions des globules rouges dans les liquides hyper et hypotoniques* . . . . . 16
*Résistance globulaire* . . . . . 18

II. — DIMENSIONS DES GLOBULES ROUGES. . . . . 20

III. — STRUCTURE DES GLOBULES ROUGES . . . . . 22
Constitution générale des globules rouges . . . . . 26
a) *Hémoglobine* . . . . . 27
b) *Substances voisines de la lécithine et des lipoïdes contenues dans les globules rouges* . . . . . 29

IV. — RÉACTIONS COLORANTES DES HÉMATIES . . . . . 32
Polychromatophilie. . . . . 33
Granulations basophiles des hématies . . . . . 39
Globules rouges colorables (*in toto*) par les colorants basiques, le bleu de méthylène en particulier : globules de Poggi. . . . . 49
CORPS INTERNES, NUCLÉOIDES, RESTES NUCLÉAIRES. . . . . 54

## II

## DESTRUCTION INTRAORGANIQUE DES GLOBULES ROUGES

*Généralité de ce processus.* . . . . . 61
DESTRUCTION EXTRACELLULAIRE DES GLOBULES ROUGES . . . . . 61

Etude des globules rouges libres d'un hématome situé dans le tissu conjonctif . . . . . 63
a) *Examen des globules rouges libres d'un hématome produit chez un animal avec son propre sang non modifié.* . . . . . 64
b) *Etude des globules libres d'un hématome produit chez un animal d'une espèce donnée avec le sang d'une autre espèce.* 67
Colorations léthales. . . . . 70

DESTRUCTION INTRACELLULAIRE DES GLOBULES ROUGES . . . . . 72

Destruction des globules rouges à l'intérieur des macrophages. Possibilité de la production de ce phénomène dans les organes les plus divers. . . . . 73
Origine et nature des macrophages . . . . . 76
Description des macrophages . . . . . 78
Protoplasma et enclaves des érythrophages . . . . . 80
Noyau des érythrophages. . . . . 83
*Examen des macrophages entre lame et lamelle.* . . . . . 87
Etude très sommaire des rapports des macrophages avec les autres éléments du tissu conjonctif. . . . . 89

ETUDE DES GLOBULES ROUGES ET DES DÉBRIS GLOBULAIRES INCLUS DANS LES MACROPHAGES. . . . . 92

Etude des macrophages colorés vitalement par le rouge neutre. . 92
Variation de colorabilité des enclaves d'origine globulaire . . . . 93
Signification de la colorabilité par un colorant vital des globules rouges phagocytés . . . . . 94

TAILLE ET FORME DES GLOBULES ROUGES INCLUS DANS LES MACROPHAGES. 99

Phases de la destruction intraphagocytaire des hématies. Aspects morphologiques. . . . . 103
Etude de la destruction intraphagocytaire des globules rouges par les macrophages d'une espèce différente. . . . . 105
Examen des coupes provenant d'hématomes plus ou moins anciens. 107
Examen des boules d'origine globulaire provenant de sang hétérogène sur des coupes colorées par un colorant basique et un colorant acide . . . . . 110
Recherche du fer libre dans les débris d'origine globulaire contenus dans les macrophages . . . . . 112
La phagocytose des érythrophages s'exerce-t-elle de préférence sur les globules rouges de vitalité amoindrie ? . . . . . 115
Examen des organes où s'opère la destruction globulaire chez les animaux présentant une anémie toxique . . . . . 118

CONCLUSIONS . . . . . 131

BIBLIOGRAPHIE . . . . . 135

EXPLICATION DE LA PLANCHE. . . . . 143

Coulommiers. — Imp. Dessaint et C^ie^, 41, rue de Melun.